МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтичної хімії та технології ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи

_____ Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

01 вересня 2024 року

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ» 7 СЕМЕСТР

Рівень вищої освіти: другий (магістерський**)**

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я »

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

2024

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

Протокол № 1 від “28 ” серпня 2024 р.

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

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

Лекція № 1

Тема: « Лікарські засоби для парентерального застосування. Створення умов для стерильного виробництва. Підготовка контейнерів і закупорювальних засобів (ампул, флаконів) ». – 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику основним принципам стабілізації. Познайомитись з

основними факторами, що впливають на стабільність ін'єкційних розчинів. Описати стабілізатори, які використовують у виробництві ін'єкційних розчинів

Основні поняття:

Парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) — це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини.

Ін'єкційні лікарські засоби — це стерильні розчини, емульсії або суспензії.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — це стерильні водні розчини або емульсії, в яких дисперсійне середовище — вода;

Імплантати — стерильні тверді лікарські засоби, що мають придатні для парентеральної імплантації розміри й форму.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I 1. 2. II 3.	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. План: 1. Поняття стабільності лікарських препаратів. Основний принцип стабілізації. 2. Фактори, що впливають на стабільність ін'єкційних розчинів. 3. Теорії окислювально-відновних процесів А.Н.Баха і	I II III	Лекція комбінова Слайди	1% 2% 90%

	І.О.Енглера. 4. Теорія розгалужених ланцюгів Н. Н. Семеновим. 5. Хімічні методи стабілізації. 6.Стабілізатори, використовувані у виробництві ін'єкційних розчинів. 7. Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних реакцій. 8. Фізичні методи стабілізації. 9. Газовий захист ін'єкційних розчинів. 10. Вплив якості скла на стабільність речовин. 11. Характеристика групи речовин, які потребують хімічної стабілізації. 12. Механізми дії стабілізаторів: 12.1.Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот. 12.2.Стабілізація розчинів солей сильних основ і слабких кислот. 12.3.Стабілізація розчинів глюкози для ін'єкцій. 13.Стабілізація розчинів легко-окисних речовин. 13.1. Механізми дії прямих антиоксидантів. 13.2.Механізми дії непрямих антиоксидантів.		Список літератури, питання, завдання.	

	13.3.Використання ВМС для стабілізації ін'єкційних розчинів. 14. Вплив pH і наявності важких металів на швидкість окислювальних реакцій. 15. Методи видалення кисню з розчинників, що використовуються в виготовленні ін'єкційних розчинів. 16. Застосування консервантів. 17. Технологічні прийоми стабілізації ампульних розчинів *Заключний етап*			
III 4.	Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання.			2%
5.	Завдання для самопідготовки студента.			3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Поняття лікарських засобів для парентерального застосування.
2. Характеристика ін’скційних лікарських засобів.
3. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби.
4. Концентрати для ін’скційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.
5. Порошки для ін’скційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.
6. Імплантати.
7. Умови для стерільної продукції.
8. Процес виробництва стерильних препаратів для парентерального застосування.
9. Вимоги до первинних паковань для стерільної продукції.

10.Підготовка контейнерів і закупорювальних засобів.

10.1 Підготовка скляних ампул.
10.2 Способи миття ампул.
10.3 Сушіння і стерилізація ампул.

11. Полімерні матеріали для паковання парентеральних лікарських засобів

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Лікарські засоби для парентерального застосування.

Загальна характеритстика. Класифікація. Вимоги.

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 і неводні розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для одержання розчинів та імплантації, ліофілізовані препарати, які вводяться в організм парентерального (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньо-артеріально, ретробульбарно або субкон'юнктивально, у різні порожнини тощо).

Парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) — порівняно молода лікарська форма. Уперше підшкірні вприскування ліків були здійснені на початку 1851 року військовим лікарем П. Лазаревим. Сьогодні серед усіх ГЛЗ, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, на парентеральні препарати припадає близько 30 %. Парентеральний шлях уведення в організм ліків має чимало переваг перед іншими методами:

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

✦ Поряд із перевагами парентеральний шлях уведення має і деякі вади:

✧ при введенні препаратів через ушкоджену шкіру в кров легко можуть потрапити патогенні мікроорганізми;

✧ разом з парентеральним засобом в організм може бути введене повітря, що викличе емболію судин або розлад серцевої діяльності;

✧ навіть незначна кількість сторонніх домішок може негативно вплинути на організм хворого;

✧ психоемоційний аспект, пов'язаний із болісністю парентерального шляху введення;

✧ введення стерильних ліків повинне здійснюватися кваліфікованими фахівцями.

Уведення ПЛЗ здійснюється шляхом ***ін'єкцій*** (уприскування незначного об'єму), ***інфузій*** (разове вливання понад 100 мл крапельно або струйно) або *імплантацій* за допомогою спеціальних пристроїв з порушенням

цілісності шкірних або слизових покривів. Таке застосування достатньо болюче, тому останнім часом використовуються менш болісні методи без-голкового введення ін'єкційних розчинів у вигляді якнайтоншого (близько 0,1— спеціального ін'єктора зі швидкістю 300 м/с і проникає через шкірний покрив на глибину 3 см.

Згідно з ДФУ лікарські засоби для парентерального застосування класифікують за такими групами.

Ін'єкційні лікарські засоби — це стерильні розчини, емульсії або суспензії. Розчини для ін'єкцій мають бути прозорими і практично вільними від частинок. Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, який має швидко диспергувати при струшуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилася, має бути достатньо стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — це стерильні водні розчини або емульсії, в яких дисперсійне середовище — вода; 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'скційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Перед застосуванням концентрати розводять до вказаного об'єму відповідною стерильною рідиною. Після розведення отриманий розчин має відповідати вимогам, що висуваються до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Порошки для ін'скційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів — це тверді стерильні речовини, уміщені в стерильний контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони мають швидко утворювати або прозорий, вільний від части- нок розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспендуван- ня вони мають відповідати вимогам, що висуваються до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Гелі для ін'скцій являють собою стерильні гелі з визначеною в'язкістю, яка забезпечує модифіковане вивільнення ЛР після ін'єкції.

Імплантати — стерильні тверді лікарські засоби, що мають придатні для парентеральної імплантації розміри й форму. Діючі речовини повинні вивільнятися протягом тривалого часу. Вони мають бути упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Вимоги статті ДФУ не поширюються (***!***) на препарати, виготовлені з людської крові, імунологічні і радіофармацевтичні препарати, імплантуючі протези.

Парентеральне застосування препаратів припускає порушення шкірного покриву, що пов'язано з можливим інфікуванням патогенними мікро організмами і введенням механічних включень. Тому стерильне вироб- ництво препаратів порівняно з іншими напрямами фармацевтичної промисловості має специфічні особливості, що диктуються вимогами до парентеральних лікарських

форм. Головні з них — відсутність механічних домішок, стерильність, стабільність, апірогенність, а для деяких — ізотонічність, осмолярність або осмоляльність, ізоіонічність, ізогідрич- ність, певне значення в'язкості, що вказується у відповідній НД.

СТВОРЕННЯ УМОВ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Для створення оптимальних умов, що забезпечують випуск високоякісних лікарських препаратів, за останні десятиліття розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, викладені в книгах «Належна виробнича практика лікарських засобів» (1999 і 2001), Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», GMP (Good Manufacture practice) ВООЗ і GMP СС.

Принципи GMP вимагають приділяти основну увагу не стільки контро- лю готового продукту, скільки забезпеченню його якості за рахунок правильної організації і досконалої технології виробництва.

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги, що висуваються до документації, проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, систе- ми підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів для зниження до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами. Висуваються також певні вимоги до персоналу і виробничої санітарії. Дотримання цих правил залежить, у першу чергу, від належної кваліфікації, освіти, рівня практичного досвіду і виробничої дисципліни всього персоналу.

Вимоги до виробничих приміщень. Виробництво ПЛЗ здійснюють на спеціальних, тільки для цих цілей призначених дільницях. Оснащення цих приміщень має забезпечувати мінімум можливості забруднення готового продукту виробництва, тобто мінімум місць скупчення пилу, подачу повітря контрольованої чистоти, підтримку підвищеного тиску. У приміщенні підтримують певну температуру і вологість. Такі приміщення називають «*чистими*». Чисте

приміщення може містити одну або кілька чистих зон, які можуть створюватися в локальних об'ємах: ламінарні шафи, модулі, ізолятори, блоки тощо.

Важливою характеристикою чистого приміщення є його ***клас***, який характеризується класифікаційним числом, що визначає максимально допустиму облікову концентрацію аерозольних частинок певного розміру в 1 $м^3$ повітря. Для одержання повітря з необхідними характеристиками мають використовуватися методи, що пройшли валідацію, внесені до вироб- ничої документації і дозволені в установленому порядку вповноваженим

державним органом. При виробництві стерильних лікарських засобів використовують чотири класи чистоти, які позначають літерами A, B, C, D. Приміщення вищого класу чистоти необхідно розташовувати всередині приміщень нижчого класу, а вхід у них — лише через повітряні шлюзи.

У чистих зонах усі відкриті поверхні повинні бути гладкими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення пилу і мікроорганізмів, а також забезпечити можливість багаторазо вого застосування очищувальних і дезінфікувальних засобів. Матеріали, які використовуються при обробці виробничих приміщень, мають бути такими, що не порошаться, не горять, легко миються і стійкі до дії дезінфікувальних речовин. Після завершення технологічних робіт приміщення слід обробляти дезінфікувальними засобами та УФ- опроміненням.

Приміщення (зокрема виробничі, складські, санітарно-побутові) мають бути об'єднані в окремі функціонально-технологічні блоки, а за необхідності — з автономними системами інженерного забезпечення. Приміщення для виробництва мають використовуватися суворо за при- значенням і бути досить просторими, щоб звести до мінімуму ризик змішування різних лікарських засобів, перехресне забруднення або про- пуск однієї зі стадій технологічного процесу. Вони мають бути оснащені необхідною кількістю устаткування. У кожному чистому приміщенні має функціонувати сигнальна система, що попереджає про порушення або припинення процесу подачі стерильного повітря. У чистих приміщеннях має створюватися ламінарний потік повітря. Приміщення для

підготовки до роботи персоналу повинні бути спроектовані як повітряні шлюзи і використовуватись таким чином, щоб забезпечити розподілення різних етапів перевдягання і тим самим звести до мінімуму ризик контамінації технологічного одягу мікроорганізмами і ме- ханічними частинками. Остання частина приміщення для зміни одягу повинна мати той же клас чистоти, що й робоча зона, в яку вона веде.

Доступ персоналу і/або обладнання і матеріалів у чисті виробничі приміщення чи зони має відбуватися лише через повітряні шлюзи, в яких повітря, яке надходить, має очищуватись з використанням фільтрів відповідної ефективності.

Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям. Повітря виробничих приміщень — потенційне джерело забруднення ліків, тому його очищення є одним із ключових завдань підготовки виробництва. Рівень чистоти повітря, що знаходиться в приміщенні, визначає його клас чистоти.

У приміщення класу чистоти D подають повітря, яке пройшло не менш ніж один ступінь очищення. Очищення повітря, яке подається в приміщення класу чистоти С, може бути двоступінчатим, а в приміщення класу чистоти А і В — лише триступінчатим. Для створення надчистих приміщень або окремих зон усередині їх розміщується спеціальний модуль або ламінар, в який подається автономно ламінарний потік стериль ного повітря. Останнім часом широкого розповсюдження набули ефек- тивні повітряні фільтри HEPA (High-efficiency

У чисті приміщення для забезпечення стерильності вдувається повітря більше, ніж відсмоктується. Надлишкове стерильне повітря просочується через нещільність в огорожах, дверях і запобігає потраплянню до приміщення нефільтрованого повітря ззовні.

Очищення витяжного повітря також має здійснюватися крізь фільтри грубої або тонкої очистки для захисту навколишнього середовища від можливих шкідливих або небезпечних викидів із виробничих приміщень. Система забезпечення повітрям лактамних антибіотиків має бути повністю ізольована від

повітряних систем виробництва інших лікарських засобів.

За необхідності будівля повинна мати систему забезпечення стисненим повітрям, азотом тощо, а також схему їхнього розподілення по всіх виробничих приміщеннях, де це потрібно.

Вимоги до персоналу і технологічного одягу. Оснащення виробництва системами з ламінарним потоком і подача в приміщення чистого й стерильного повітря ще не розв'язують проблеми чистого повітря, оскільки працюючий у приміщенні персонал також є активним джерелом забруднення. Тому в чистих виробничих приміщеннях під час роботи має перебувати мінімальна кількість працівників, передбачена відповідними інструкціями.

Персонал, що входить у виробниче приміщення, повинен бути одягнений у спеціальний одяг, який відповідає виконуваній виробничий операції. Технологічний одяг персоналу має відповідати класу чистоти тієї зони, в якій він працює, тобто максимально захищати продукт виробництва від частинок, які виділяються людиною. Як правило, техно- логічний одяг складається з костюма (суцільного або з двох частин) із щільно прилеглими манжетами до зап'ясть, високим коміром і відповідним взуттям або бахілами. Одяг і взуття не повинні виділяти ворс або інші частинки. Волосся (борода, вуси) мають бути закриті, на руках — гумові або пластикові рукавички.

До працівників у чистих зонах висуваються високі вимоги відносно їх особистої гігієни та чистоти. У чистих приміщеннях забороняється носити наручний годинник, ювелірні вироби, використовувати косметичні засоби. Робітники зобов'язані інформувати свого безпосереднього начальника про будь-які нездужання або інші обставини, які можуть підвищити ризик контамінації стерильних лікарських засобів.

Увесь персонал (включаючи тих, що займаються прибиранням і технічним обслуговуванням), який працює в чистих зонах, повинен регулярно проходити професійне навчання, пов'язане з належною практикою ви- робництва стерильної продукції, гігієною та основами мікробіології.

Вимоги до технологічного процесу. Виробництво стерильної продукції

має здійснюватися за методиками, чітко викладеними в техно логічних регламентах і виробничих інструкціях, з урахуванням принципів і правил GMP як необхідної умови для отримання готової продукції високої якості відповідно до реєстраційної та ліцензійної документації.

Виробництво стерильної продукції залежно від ***способу досягнення стерильності*** поділяють на такі категорії*:*

- виробництво, що передбачає фінішну стерилізацію продукту;
- виробництво, що здійснюється в асептичних умовах на одному або всіх етапах приготування препарату.

На рис. 14.1 зображено послідовність технологічних операцій, що передбачає різні умови виробництва стерильної продукції.

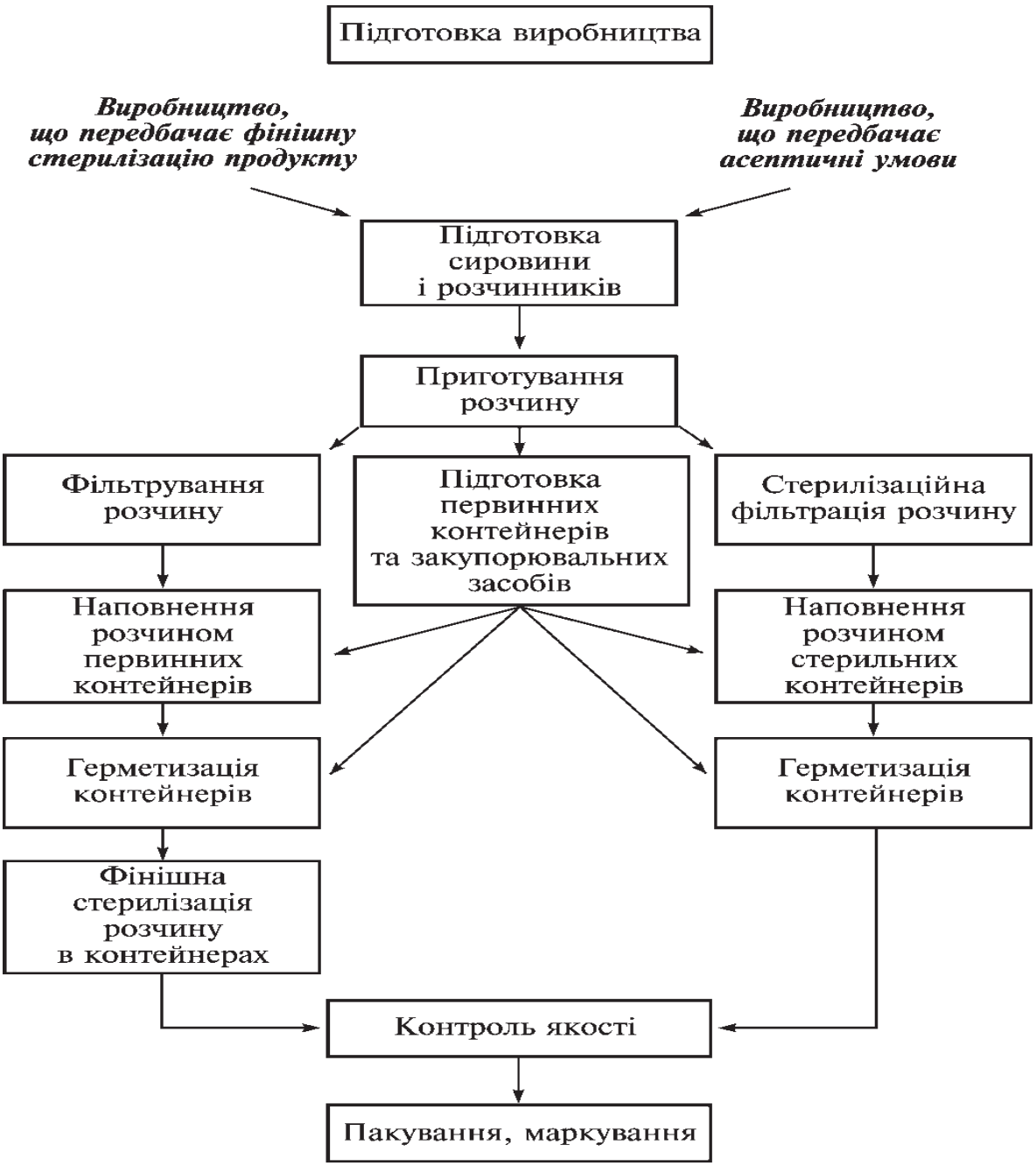


Схема технологічного процесу виробництва стерильних препаратів для парентерального застосування.

При ***виробництві продукції, що стерилізується в первинному пакованні,*** підготовку вихідної сировини і первинного паковання, а також одержання багатьох видів лікарських засобів необхідно проводити в чистих зонах з класом чистоти не нижче D, щоб забезпечити досить низький рівень ризику контамінації частинками і мікроорганізмами, потрібний для фільтрації і стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції (наприклад, коли вона

являє собою живильне середовище для росту мікроорганізмів, або до її стерилізації проходить досить тривалий період часу, або технологічний процес ведеться у відкритих посудинах), приготування має здійснюватися в зоні з класом чистоти С. Фасування продукції в первинне паковання перед остаточною стерилізацією має здійснюватися в зоні з класом чистоти не нижче С. Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукту і наповнення контейнерів мають виконуватися в окремих зонах усередині чистого приміщення.

У ***виробництві продукції, що одержують в асептичних умовах,*** підготовлене первинне паковання має знаходитися в чистій зоні з навколишнім середовищем не нижче за клас чистоти D. Технологічні операції з приготування, стерилізаційного фільтрування і фасування продукції в асептичних умовах мають здійснюватися на робочому місці з класом чистоти А і в навколишньому середовищі, відповідному класу В.

Вимоги до технологічного обладнання.

Для створення умов, що запобігають можливості мікробного обсіменіння ПЛЗ, важливе значення має обладнання, що реалізовує технологічні процеси. Це визначає низку вимог до конструкції технологічного устаткування, вибору форм, матеріалів і покриття його деталей.

Виробниче устаткування не повинне негативно впливати на якість продукції. Частини або поверхні обладнання, що контактують з продукцією, виготовляють з матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють речовини в такій кількості, щоб це могло вплинути на якість продукції. Воно також повинно мати реєструючі пристрої для контролю параметрів процесу.

Останнім часом простежується тенденція до створення локальних чи- стих зон завдяки використанню новітніх технологій і устаткування класу CIP (Clean In Place — очищення на місці) і переходу до бар'єрних ізоляційних технологій, що дозволяють зменшити до мінімуму або виключити присутність персоналу у виробничих приміщеннях. Це дає змогу створити особливу чистоту в обмеженому об'ємі, безпосередньо в зоні обробки матеріалу, унаслідок чого зберігаються санітарно-гігієнічні умови в усьому виробничому приміщенні. Обмеження об'ємів

зон очищення не лише підвищує якість оброблюваного повітря, а й найбільш доцільне з економічної точки зору.

Один з шляхів вирішення цих завдань — застосування сучасних ***автоматичних ліній*** ампулювання парентеральних препаратів. Такі потоково-автоматизовані лінії мають очевидні переваги перед устаткуванням, призначеним для виконання лише однієї якоїсь операції. Використання автоматизованих ліній дозволяє практично повністю виключити фізичну працю людини шляхом застосування приладів, автоматів і машин, об'єднаних автоматичним транспортуванням предметів праці, тобто автоматизацією всього виробничого процесу.

ВИМОГИ ДО ПЕРВИННИХ ПАКОВАНЬ ДЛЯ СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Завдання кожного фармацевтичного підприємства — виробництво в оптимальних умовах високоякісних фармацевтичних препаратів і надійна доставка їх до споживача. При цьому нарівні із жорсткими вимогами до виробництва стерильної продукції такі ж високі вимоги мають висуватися як до первинного паковання, так і до пакувальних засобів та матеріалів, що контактують з препаратом.

ПЛЗ заводського виробництва випускаються в контейнерах зі скла (ампули, карпули-картриджі, флакони, пляшки, шприци), у прозорих пакованнях із полімерних матеріалів (флакони, шприц-ампули, шприци, м'які контейнери). Інформацію про асортимент скляної і полімерної тари, а також закупорювальних засобів для препаратів парентерального призначен- ня наведено в главі 2.

Контейнери для ПЛЗ підрозділяють на дві групи:

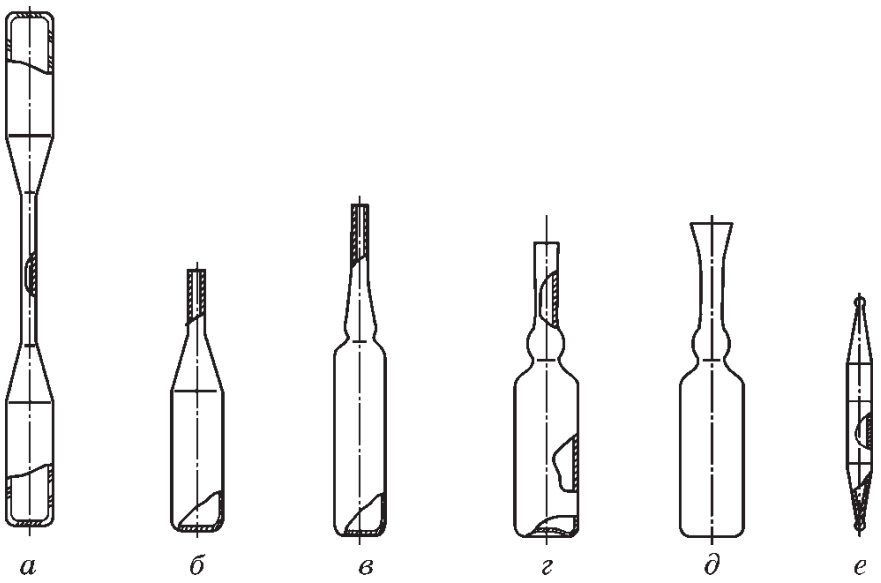
— ***однодозові***, що містять певну кількість препарату, призначену для одноразової ін'єкції;

— ***багатодозові***, що забезпечують можливість багаторазового відбору з посудини певної кількості препарату, уміщеного в ній, без порушення стерильності.

Найбільш поширеним представником однодозового контейнера є ампу- ла. Ампули — це скляні посудини різної місткості (1; 2; 3; 5; 10; 20 і 50 мл) і форми.

Ампула складається з розширеної частини — корпуса (пуль- ки), куди вміщуються лікарські речовини (у розчині або іншому стані), і 1—2 капілярів («стебел»), які служать для наповнення та опорожнення ампул. Капіляри можуть бути рівними або з перебивкою. Перебивка на капілярі перешкоджає потраплянню розчину у верхню його частину при запаюванні і поліпшує умови розкриття ампул перед ін'єкцією.

Ампули, як правило, виготовляють з безбарвного скла, іноді — із жовтого і дуже рідко з кольорового. Зазвичай виготовляють ампули з плоским денцем, хоча з технологічних причин воно має бути ввігнутим усередину. Це забезпечує можливість осадити в цій «канавці» осколки скла, які утво рюються при розкритті. Також дно повинно забезпечувати стійкість порожньої ампули з обрізаним стеблом на горизонтальній площині. Ампули мають відповідати формі й геометричним розмірам, зазначеним у комплекті технічної документації, затвердженої за встановленим порядком, і випускаються шести типорозмірів з різним маркованням



Форма і типи скляних ампул:

а — тип С; *б* — тип ВВ; *в* — тип ВПВ; *г* — тип ІП-В; *д* — тип ІП-С; *е* — тип Г (для гліцерину)

Фармацевтичні підприємства можуть користуватися готовими ампулами, виготовленими скляними заводами, або виробляти їх самі на склодувних дільницях.

Основним матеріалом для виготовлення ампул є скло. ***Скло*** —це твердий розчин, отриманий у результаті охолодження розплавленої суміші силікатів, оксидів металів і деяких солей. До його складу входять різні оксиди: SiO_2, Na_2O, CaO, MgO, B_2O_3, Al_2O_3 та інші сполуки. Серед видів неорганічного скла (боросилікатне, боратне та інше) велика роль належить силікатному склу, сплавленому на основі кремнезему. Уводячи до його складу певні оксиди, одержують скло із заздалегідь заданими фізико- хімічними властивостями. Найпростіший склад має скло, отримане розплавленням кварцового піску (95—98 % силіцій діоксиду) до утворення склоподібної маси, з якої виготовляють так званий кварцовий посуд, що має велику термічну і хімічну стійкість.

Однак виготовити і запаяти ампулу з кварцового скла практично неможливо

через його високу температуру плавлення (1550—1800 °С). Тому для зниження температури плавлення до складу скла додають оксиди металів, введення яких також зменшує його хімічну стійкість. Для підвищення хімічної стійкості до складу скла вводять бор та алюміній оксиди. Додавання до складу скла магній оксиду дуже збільшує його термічну стійкість. Регулювання вмісту бору, алюміній і магній оксидів підвищує ударну міцність і знижує крихкість скла. Змінюючи склад компонентів та їхню концентрацію, можна одержати скло із заданими властивостями.

До ампульного скла висувають такі вимоги: ***безбарвність*** і ***прозорість*** — для контролю на відсутність механічних включень і можливості виявлення ознак псування розчину; ***легкоплавкість*** — для здійснення якісної запайки ампул; ***водостійкість; механічна міцність*** — для витримування навантажень при обробці ампул у процесі виробництва, транс- портуванні та зберіганні (ця вимога має поєднуватися з необхідною крихкістю скла для легкого розкривання капіляра ампул); ***термічна стійкість*** — здатність скла не руйнуватися при різких коливаннях темпе ратури, зокрема при стерилізації; ***хімічна (гідролітична) стійкість***, яка гарантує незмінність складу всіх компонентів препарату.

Скло як складний сплав при тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) виділяє зі своєї поверхні окремі складові частини, тобто піддається процесу вилужування або розчиненню верхнього шару скла.

Вилужування — це перехід зі структури скла переважно оксидів лужних і лужноземельних металів у водний розчин завдяки своїй високій рухливості порівняно з високим зарядом чотиривалентного силіцію. При більш глибоких процесах вилужування іони лужних металів легко переміщуються з внутрішніх шарів скла на місце іонів, що вступили в реакцію. Унаслідок цього поверхневий шар скла повністю переходить у розчин, піддається гідролізу і призводить до зміни pH розчину. При цьому явищі стає можливим:

— випадання вільних основ алкалоїдів із їхніх солей;

— осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни pH;

— осадження гідроксидів або оксидів металів з їхніх солей;

— гідроліз естерів, глікозидів та алкалоїдів, що мають складну естерну будову (атропін, скополамін тощо);

— оптична ізомеризація активних речовин з утворенням фізіологічно неактивних ізомерів, наприклад алкалоїдів ріжків;

— окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слаб- колужному середовищі, наприклад морфіну, адреналіну тощо.

Хімічну стійкість внутрішньої поверхні ампул можна підвищити, змінивши її поверхневу структуру. Найчастіше застосовується спосіб обробки поверхні ампул силіконами. Однак силіконізовані і пластмасові ампули донині не знайшли широкого застосування в нашій країні.

Існують й інші шляхи усунення процесу вилужування: використання неводних розчинників; роздільне ампулювання лікарської речовини і розчинника; зневоднювання препаратів; заміна скла іншими матеріалами.

Класи і марки скла. Залежно від якісного та кількісного складу, а також отриманих властивостей, нині за гідролітичною стійкістю розрізняють кілька класів і марок скла, яке використовується у виробництві ПЛЗ.

До вітчизняних марок (сортів) ампульного скла належать НС — нейтральне й АБ — безборне скло. Ампульне скло марки НС-3 — найбільш хімічно стійке з нейтральних стекол завдяки великій кількості бор оксиду (6 %). Це скло використовується для виготовлення ампул і флаконів для розчинів речовин, що піддаються гідролізу, окисненню тощо (наприклад, розчини солей алкалоїдів). Нейтральне скло марки НС-1 містить більшу кількість бор оксиду і меншу натрій оксиду порівняно з марками НС-2 і НС-2А і використовується для ампулювання ЛР, менш чутливих до лугів (розчини натрій хлориду, магній сульфату, кальцій хлориду тощо).

Нейтральне скло марок НС-2 і НС-2А зараз використовується в основному для виготовлення флаконів і пляшок для крові та інфузійних препаратів. Безборне ампульне скло марки АБ-1 лужне і використовується для виготовлення ампул і флаконів, в які поміщають стійкі в олійних роз- чинах речовини, тому що при цьому вилужування практично не відбувається. Для світлочутливих субстанцій

використовується скло марки СНС-1 — світлозахисне нейтральне скло. З 1996 року в Україні введена нова марка скла медичного для виготовлення ампул — УСП-1 (ТУ У 480945—2002), що відповідає першому класу.Виготовлення скляних ампул, флів і пляшок для інфузійних розчинів здійснюють на скляних аконзаводах різними методами формування (з попереднім виготовленням склодроту, струменево-видувним, пресовиду- ванням тощо) за допомогою високопродуктивних машин.

ПІДГОТОВКА КОНТЕЙНЕРІВ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

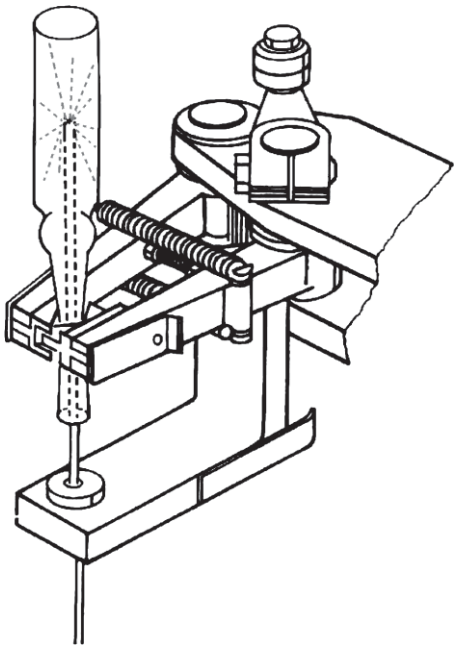
Підготовка скляних ампул

Підготовка скляних ампул до наповнення включає такі операції: їх мит- тя, сушіння і/або стерилізація. Якщо в технологічному процесі використовують спарені ампули, то зазначеним операціям передує розкриття капілярів, для чого застосовують спеціальні пристрої або окремі машини.

Способи миття ампул. Це одна з найвідповідальніших стадій ампульного виробництва, яка складається із зовнішнього і внутрішнього миття ампул.

Для зовнішнього миття ампул застосовують метод душування струме- нями гарячої води. Внутрішнє миття ампул може здійснюватися такими способами: *вакуумними* (різновиди: турбовакуумний, вихровий і парокон- денсаційний), *вібраційним, ультразвуковим і віброультразвуковим, термічним і шприцевим*.

В останні роки широкого застосування набула ***технологія шприцевого*** очистки. Суть шприцевого миття полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану



капіляром униз, уводять порожнисту шприцеву голку, через яку під тиском подають воду. Турбулентний струмінь води з голки вимиває внутрішню поверхню ампули Принципова схема шприцевого миття ампул видаляється через зазор між голкою та отвором капіляра

Очевидно, що інтенсивність миття багато в чому залежить від швидкості циркуляції рідини всередині ампули, тобто від швидкості її надходження і витіснення. Однак шприцева голка, уведена в отвір капіляра, зменшує його вільний переріз, необхідний для евакуації води. Крім того, велика кількість голок ускладнює конструкцію машин, а також посилює вимоги до форми і розмірів ампул. Продуктивність цього способу невелика, але для підвищення ефективності його об'єднують з ультразвуковою оброб- кою. Поєднання шприцевого миття ампул із застосуванням ультразвуку широко використовують в автоматичних лініях підготовки і наповнення ампул різних зарубіжних виробників.

Для перевірки якості миття при проведенні завантаження мийного апарата в кожну касету з ампулами в кількох місцях поміщають контрольні ампули зі спеціально нанесеними всередині забарвленими забрудненнями. Після миття ці ампули мають бути чистими.

Сушіння і стерилізація ампул. Після миття ампули досить швидко, щоб запобігти вторинному забрудненню, передаються на сушіння або стерилізацію (за винятком тих способів миття, що містять у собі ці процеси) залежно від умов ампулювання.

Висушування може проводиться в спеціальних ***сушильних шафах*** при температурі 120—130 °С 15—20 хв. Якщо необхідна стерилізація, то обидві операції об'єднуються й ампули витримують у сухоповітряному стерилізаторі при 180 °С протягом 60 хв. Стерилізатор установлюють між двома приміщеннями так, щоб завантаження вимитих ампул проводилося в мийному відділенні, а розвантаження висушених або простерилізованних — у відділенні наповнення ампул розчином (у приміщенні більш ви- сокого класу чистоти).

Цей метод сушіння і стерилізації має ряд вад. По-перше, у повітрі стерилізатора міститься велика кількість частинок у вигляді пилу й окалини, що виділяються нагрівальними елементами. По-друге, температура в різних зонах камери неоднакова. По-третє, у стерилізатор при кожному завантаженні потрапляє нестерильне повітря.

Більш ефективно для стерилізації ампул застосовувати нові види *стерилізаторів із ламінарним потоком* нагрітого стерильного повітря. У них повітря з невеликим надлишковим тиском за допомогою вентилятора по- дається в калорифер, нагрівається до температури стерилізації 180— 300 °С, фільтрується і через розподілювальний пристрій надходить у стерилізаційну камеру у вигляді ламінарного потоку по всьому її перетину, що створює рівномірне температурне поле по всьому перетину камери. Фільтрування крізь стерилізаційні фільтри і невеликий підпор повітря га- рантує відсутність механічних забруднень і мікрофлори в зоні сте- рилізації.

Для сушіння і стерилізації на великих фармацевтичних підприємствах використовують *тунельні сушарки*, в яких касети з ампулами переміща- ються по транспортеру при нагріванні інфрачервоними променями в су- шильній частині до 170 °С, а в стерилізаційній — до 300 °С.

Останнє обполіскування флаконів здійснюють водою для ін'єкцій,

профільтрованою крізь мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Після миття флакони надходять на стерилізацію. Для цього використовують сушильно-стерилізаційні установки тунельного типу, де флакони проходять три зони: нагрівання до температури стерилізації (315±35 °С), витримку при заданій температурі протягом певного часу (5—30 хв) і охолодження профільтрованим крізь фільтр тонкого очищення стериль- ним повітрям.

Для закупорювання скляних флаконів і пляшок застосовують гумові пробки, які одержують вулканізацією (поперечним зшиванням) макромолекулярних еластомерів із введенням спеціальних добавок. Еластомери одержують із природної або синтетичної сировини в результаті процесу полімеризації або поліконденсації. До складу гумових сумішей можуть входити каталізатори (солі і оксиди металів), барвники, стабілізатори, пластифікатори, наповнювачі, здатні при міграції в розчини викликати зміну якості препаратів і чинити побічну дію на організм. Тому підготовці пробок приділяють велике значення.

Гумові або еластомерні фасонні пробки фіксуються на скляному контейнері за допомогою алюмінієвих і пластикових ковпачків з контролем розкриття, які закатуються або накручуються. Деякі фірми випускають ковпачки — Flip-Off" (що складаються з металевої основи з пластмасовою кришкою, яка захищає ділянку введення голки) і комбіновані ковпачки — Combi Seals" (алюміній + пластик + еластомер).

Миття пробок і ковпачків включає кілька послідовних операцій обробки і обполіскувань. НД регламентує таку послідовність обробки: відмивання пробок від гумової крихти, миття в розчині мийного засобу, кип'ятіння в розчині натрій гідроксиду, соди кальцинованої або трина- трійфосфату, кислоти хлористоводневої. Після кожної операції проводять обполіскування пробок проточною водопровідною водою, а потім очище- ною. Останнє обполіскування проводять водою для ін'єкцій, профільтро- ваною крізь фільтр із порами розміром не більше 5,0 мкм. Перед сте- рилізацією пробки силіконують. Стерилізують пробки і ковпачки насиченою парою в стерилізаторах із подальшим сушінням

стерильним повітрям.

Для підготовки закупорювальних засобів використовують промислові машини з обертовим барабаном і котли для кип'ятіння, парові стериліза- тори вітчизняного та зарубіжного виробництва, але перевагу віддають автоматичним лініям і поліфункціональним апаратам, що поєднують усі операції миття і стерилізації (наприклад, виробництва фірм «Фармаклин» (Швейцарія), — BOSCH" (Німеччина), — Truking Science & Technology Co., Ltd" (Китай) та ін.).

Стерильні флакони, пробки і ковпачки вивантажують у стерильні посудини з герметичними кришками і зберігають у чистій зоні з навколишнім середовищем щонайменше класу D не більше 24 год.

Полімерні матеріали для паковання парентеральних лікарських засобів

Існуючі вади скляних посудин пов'язані з явищем вилужування і розчинення скла, впливом на стабільність і якість ін'єкційних та інфузійних розчинів; складністю транспортування і зберігання у зв'язку з крихкістю таропакувального матеріалу; відносно великою його тоннажністю тощо. Вони свідчать про необхідність пошуку і використовування для пакування ПЛЗ більш прогресивних матеріалів.

За останні десятиліття зросла зацікавленість учених у створенні різного роду

пластмасових паковань для зберігання стерильних лікарських форм. Зацікавленість

пластмасами і взагалі полімерними матеріалами пояснюється тим, що вони мають

таке поєднання цінних властивостей, якого не має жодний з інших матеріалів. Так,

порівняно зі склом високо- полімерні матеріали виявляють меншу крихкість або зовсім

позбавлені її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхневій

твердості.

Багато пластмас інертні, нейтральні й водночас стійкі до дії лугів, кислот, багатьох

окисників і відновників. Вони досить легко переробляються у вироби складної

конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створювати з них принципово

нові конструкції тари та паковань (рис. 14.4). Ці обставини послужили поштовхом

до подальшого широкого вивчення можливостей застосування пластмас у

фармацевтичному виробництві. З полімерних матеріалів для виробництва первинних

паковань ПЛЗ найбільш перспективні і відповідають основним вимогам поліетилени,

поліпропілен і полівінілхлорид

Рис. Види полімерних паковань

Isotone Kochsalz-
Lösung 0,9% Braun
NaCl
B BRAUN
NaCl
B BRAUN

Серед вимог, що висуваються до полімерних паковань, слід виділити такі: контейнери мають витримувати умови стерилізації, причому їх конструкція і метод стерилізації повинні забезпечувати можливість стерилізації всіх елементів контейнера, які контактують з лікарським засобом. Закупорювальні засоби є частиною контейнера. Після герметизації полімерні контейнери мають забезпечувати стерильність і збереження цілісності при зберіганні і транспортуванні. Для більш надійного зберігання контейнер запаковують у захисну оболонку. Таке паковання повинно бути достатньо прозорим для того, щоб забезпечити візуальний контроль вмісту в будь-який момент. Полімерні контейнери можуть мати пристосування для приєднання комплекту для вливання, конструкція яко- го забезпечувала б надійне з'єднання.

Характерна особливість таких видів паковань — відсутність необхідності попередньої їх підготовки (миття і сушіння) перед наповненням, що істотно знижує витрати порівняно з виробництвом ПЛЗ у скляній тарі. Розчини ЛР поміщають у полімерні паковання і герметизують в одному автоматичному комплексі устаткування, знижуючи ризик будь-якого виду забруднення.

У зв'язку з широким упровадженням полімерних паковань у виробництво ПЛЗ розроблені і принципово нові технології їх отримання, зокре ма ***технологія BFS*** (*Blow-Fill-Seal*) «*видування — наповнення — герметизація*» принцип — bottle раск", особливості якої будуть описані далі.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які переваги має парентеральний шлях уведення в організм ліків перед іншими методами ?
2. Якими шляхами здійснюється уведення ПЛЗ ?
3. Н

адайте характеристику розчинам , емульсіям, суспензіям.

4. Які вимоги висувають до ампульного скла ?

5. Охарактеризуйте вимоги до персоналу і технологічного одягу.

6. Де проводиться сушіння і стерилізація ампул?

7. Які пробки застосовують для закупорювання скляних флаконів і пляшок ?

8. Які особливості полімерних матеріалів для паковання парентеральних лікарських засобів ?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції :

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1.Якою назвою можна об єднати : стерильні розчини, емульсії або суспензії ?

2. Які особливості введення ПЛЗ ?

3. Які види ПЛЗ випускаються на заводському виробництві ?

4. У чому суть шприцевого миття ампул ?

5. При якій температурі проводять сушиння та стерилізацію ампул ?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М.

Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.

- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 2

Тема: «Вимоги довихідних речовин і розчинників (одержання води для ін'єкцій в промислових умовах). Приготування парентеральних розчинів (ізотонування, стабілізація. – 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними.

Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я. Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: : Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Ознайомитись з приготуванням розчинів парентерального призначення , відомостями про пірогенність, ізотонуванням розчинів, методами стабілізації розчинів, емульсій і суспензій. Принцип ампулювання розчинів у середовищі інертних газів.

Основні поняття:

1. ***Вода для ін'єкцій*** — найбільш поширений розчинник для парентеральних препаратів.

2. ***Пірогенністю*** володіють живі мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльності (ендотоксини), тіла мертвих бактерій, які можуть міститися в розчинах після стерилізації.

3. ***Депірогенізація-*** процедури усунення, руйнування або інактивації пірогенів.

4. ***Хімічні методи*** ґрунтуються на взаємодії пірогенів переважно з хімічними речовинами.

5. ***Фізичні методи*** базуються на вимірюванні електропровідності і полярографічних максимумів

6. ***Зворотний осмос*** - спосіб видалення ендотоксинів.

7. ***Фізичні методи стабілізації*** - усунення чинників, що викликають або прискорюють негативні процеси в парентеральних розчинах.

План і організаційна структура лекції:

№ № п.п.	**Основні етапи лекції та їх зміст.**	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
1	**2**	**3**	**4**	**5**
I 1. 2. II 3.	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. План:		Лекція комбінова	1% 2%

III 4. 5. 6.	**1.** имоги до вихідних речовин і розчинників**.** 2. Види високопродуктивних корпусних апаратів, тер-мокомпресійних дистиляторів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворотного осмосу. 3. Відомості про пірогенність. 4. Приготування парентеральних розчинів. 5. Фізичні, хімічні та інші методи стабілізації. *Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.	I II III	Слайди Список літератури, питання, завдання.	90% 2% 3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Головні вимоги до вихідних речовин і розчинників.

1.1. Одержання води для ін’єкцій в промислових умовах.

1.2 Приготування парентеральних розчинів.

1.3 Одержання води для ін’єкцій в промислових умовах

2. Характеристики та види високопродуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистиляторів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворотного осмосу.

3. Відомості про пірогенність

3.1 Методи виявлення пірогенів.

3.2 Хімічні методи,фізичні, методи біопроб.

4. Різновиди ЛАЛ-методу.

Депірогенізація.

Основні методи приготування парентеральних розчинів.

6.1.Ізотонування розчинів

6.2Стабілізація розчинів

6.3Хімічні методи стабілізації.

6.4Фізичні методи стабілізації

7. Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот

8 .Стабілізація емульсій і суспензій.

9. Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних реакцій.

10. Стабілізація розчинів легкоокиснюваних речовин.

11. Теорії окисно-відновних процесів.

12. Принцип ампулювання розчинів у середовищі інертних газів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ВИМОГИ ДО ВИХІДНИХ РЕЧОВИН І РОЗЧИННИКІВ

Усі вихідні і допоміжні речовини повинні мати дозвіл для медичного застосування і задовольняти вимоги НД. ПЛЗ мають бути виготовлені із субстанцій найвищої чистоти. Для деяких речовин, використовуваних для приготування розчинів парентерального призначення, НД висуває підвищені вимоги до чистоти від неприпустимих хімічних та інших домішок — це ґатунок «для ін'єкцій». До них належать: магній сульфат, кальцій хлорид, натрій кофеїн-бензоат, еуфілін, гексаметилентетрамін, натрій цитрат і гідроцитрат, натрій

гідрокарбонат та інші речовини. Для субстанцій глюкози і желатину введені високі вимоги мікробіологічної чистоти, оскільки вони добре живильне середовище для мікроорганізмів. Деякі АФІ не мають містити пірогенні речовини.

Як розчинники лікарських речовин при одержанні парентеральних розчинів застосовують воду для ін'єкцій, ізотонічні розчини деяких ЛР і неводні розчинники природного, синтетичного і напівсинтетичного походження, що відповідають вимогам НД. До розчинників висуваються жорсткі вимоги: висока розчинювальна здатність, необхідна хімічна чистота, фармакологічна індиферентність, хімічна сумісність з АФІ, тобто відсутність хімічної взаємодії, стійкість при зберіганні, доступність і не велика ціна.

Вода для ін'єкцій — найбільш поширений розчинник для парентералних препаратів. Вона найзручніший із фізіологічної точки зору розчинник, оскільки в кількісному відношенні це головна складова частина всіх секретів організму й одночасно основний агент, що транспортує поживні речовини та продукти обміну речовин в організмі.

Відомо, що ряд препаратів через погану розчинність у воді або не можуть застосовуватися в медичній практиці, або значною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. До них можна віднести стероїдні сполуки, антисептики, фуранохромони, алкалоїди, глікозиди та інші речовини. Для покращення їх розчинності застосовують неводні розчинники: спирти, етери, олії тощо. Неводні розчинники поряд з іншими вимогами повинні бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість.

Одержання води для ін’єкцій в промислових умовах

Згідно з нормативними вимогами вода для ін'єкцій (*Aqua pro ingectionibus*) повинна задовільняти всі вимоги, що висуваються до води очищеної, а також має бути стерильною та апірогенною. Вода для ін'єкцій повинна бути вільною від механічних видимих включень, які визначають відповідно до керівних документів.

Термін використання води для ін'єкцій регламентується 24 год з моменту отримання за умови її зберігання в асептичних умовах. При більш тривалому

зберіганні вода може поглинати з повітря вуглекислий газ і кисень та надалі взаємодіяти з лікарськими речовинами, матеріалом паковання, спричиняючи міграцію іонів металів, або бути середовищем для розвитку мікроорганізмів. Тому найбільш переважним є використання свіжоприготованої води. Найнадійніше її зберігання гарантується спеціальними системами («петлями циркуляції»), виконаними з інертного матеріалу, в яких вода знаходиться при високій температурі (80—95 °С) і в безперервному русі (1-3 м/с).

У фармакопеях деяких країн воду для ін'єкцій поділяють:

- на воду для ін'єкцій - “in bulk”, яку використовують як розчинник при виробництві ПЛЗ;
- воду для ін'єкцій стерильну, розфасовану у відповідні герметичні контейнери і стерилізовану тепловою обробкою, яку використовують для розчинення або розведення субстанцій, концентратів або ЛЗ парентерального застосування перед уведенням.

Для виробництва імунобіологічних, бактерійних і деяких ін'єкційних препаратів не завжди придатна вода для ін'єкцій, отримана дистиляцією. Тому часто виникає необхідність в доочищенні води і отриманні високоочищеної води для ін'єкцій (*Aqua valde purificata*), тобто особливо чистої, стерильної, апірогенної, вільної від домішок органічних і неорганічних речовин (питома електропровідність — не більше 1,1 мкСм/см при температурі 20 °С, вміст загального органічного вуглецю — не більше 0,5 мг/л, нітратів — не більше бактерійних ендотоксинів — менше 0,25 МО/мл, загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів — не більше 10 у 100 мл води). Її отримують комбінованими методами мембранного розділення (наприклад, методом подвійного осмосу з деіонізацією та ультрафільтрацією) на спеціально сконструйованому обладнанні. Для забезпечення належної якості такої води потрібно використовувати валідовані процедури і регулярний контроль електропровідності та мікробної чистоти в процесі виробництва.

У промислових умовах одержання води для ін'єкцій і води очищеної (що

використовують для підготовки виробництва і первинного паковання) здійснюють за допомогою *високопродуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистиляторів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворотного осмосу.*

Представниками колонних камерних апаратів є багатоступінчаті дистилятори, які бувають різної конструкції. Найчастіше використовуються ***тришестиступінчаті колонні апарати*** з корпусами (випарниками), розташованими вертикально або горизонтально. Особливістю колонних апаратів є те, що лише перший випарник нагрівається парою, вторинна пара з першого корпуса надходить у другій як нагрівник, де конденсується та утворюється вода очищена. З другого корпуса вторинна пара надходить у третю — як нагрівник, де також конденсується. Таким чином, воду очищену отримують з другого і третього корпусів (у триступінчатому дистиляторі). Продуктивність такої установки — до корпусах достатня висота парового простору і передбачене видалення краплинної фази з пари за допомогою сепараторів.

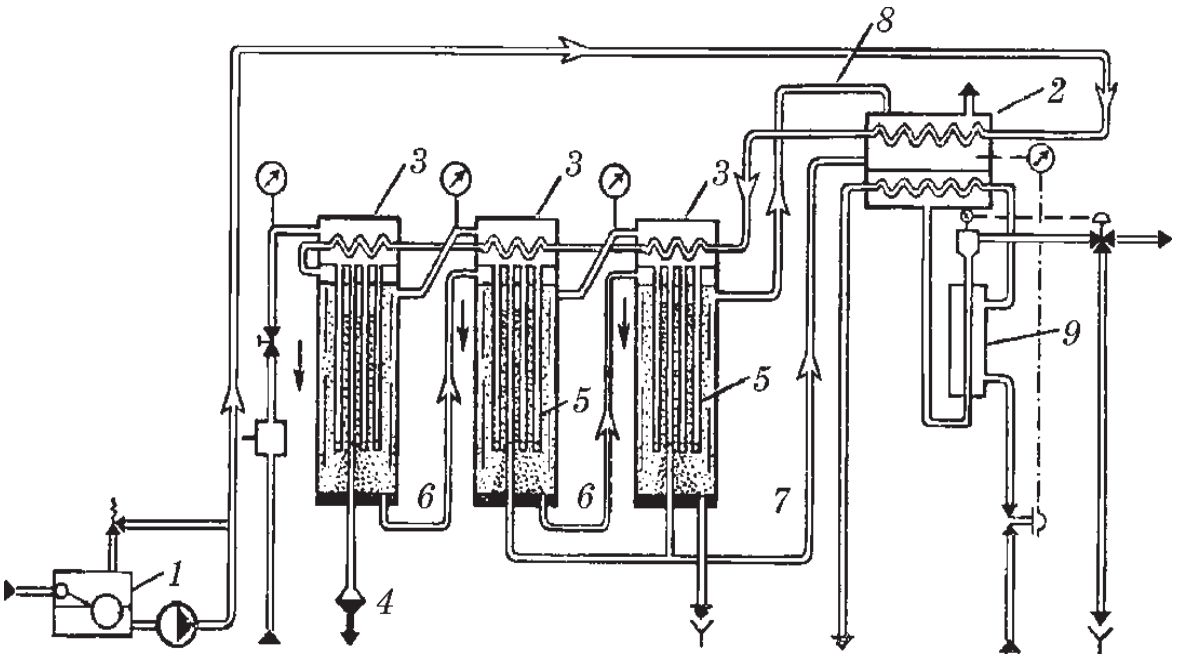
Для забезпечення апірогенності отримуваної води необхідно створити умови, які запобігають потраплянню пірогенних речовин у дистилят. Ці речовини нелеткі і не переганяються з водяною парою. Забруднення ними дистиляту відбувається перекиданням крапельок води або виносом їх струменем пари в холодильник. Тому конструктивно вирішують питання підвищення якості дистиляту застосуванням дистиляційних апаратів відповідних конструкцій, в яких виключена можливість перекидання крапельно-рідкої фази через конденсатор у збірник. Це досягається влаштуванням спеціальних пасток і відбивачів, високим розташуванням паропроводів відносно поверхні паротворення. Доцільно також регулювати обігрівання випарників, забезпечуючи рівномірне кипіння та оптимальну швидкість паротворення, тому що надмірне нагрівання веде до бурхливого кипіння і перекидання крапельної фази. Проведення попередньої водо- підготовки шляхом знесолювання також зменшує піноутворення і, отже, виділення крапельок води в парову фазу.

На деяких хіміко-фармацевтичних підприємствах воду для ін'єкцій

одержують за допомогою ***дистилятора "Mascarini"*** (Італія), продуктивність якого близько 1500 л/год. Він оснащений приладом контролю чистоти води, бактерицидними лампами, повітряними фільтрами, пристроєм для видалення пірогенних речовин, а також установкою подвійної дистиляції води продуктивністю 3000 л/год.

Дистилятор «Вапонікс» (США) включає комбінацію способів: різка зміна швидкості потоку пари, його фільтрування крізь спеціальний фільтр з діаметром отворів 40 мкм і відділення крапель у відцентровому полі.

Трикорпусний аквадистилятор «Finnaqua-300-S-4» (Фінляндія) функціонує за рахунок використання демінералізованої води і забезпечує чотирикратну її дистиляцію.



Принцип роботи аквадистилятора «Фінн-аква»:
— регулятор тиску; *2* — конденсатор-холодильник; *3* — теплообмінник камер попереднього нагрівання; *4* — парозапірний пристрій; *5* — зона випаровування;

Вода надходить через регулятор тиску в конденсатор, проходить теплообмінники камер попереднього нагрівання, а після нагрівання надходить в зону випаровування, яка складається із системи трубок, що обігріваються

всередині нагрівною парою. Нагріта вода подається на зовнішню поверхню трубок, що обігріваються, у вигляді плівки, стікає по них і нагрівається до кипіння. У випарнику за рахунок поверхні киплячих плівок утворюється інтенсивний потік пари, яка рухається знизу нагору зі швидкістю 20 — 60 м/с. Відцентрова сила, що виникає при цьому, забезпечує стікання кра- пель у нижню частину корпуса, притискуючи їх до стінок.

Найбільш досконалі нині **термокомпресійні дистилятори**, конструкція яких розроблена італійською фірмою «Вопарасе». Їхня перевага перед дистиляторами інших типів у тому, що для одержання 1 л води для ін'єкцій необхідно витратити 1,1 л холодної водопровідної води. В інших апаратах це співвідношення складає 1:9 —1:15. Принцип роботи апарата полягає в тому, що пара, яка утворюється в ньому, перед тим як надійти в конденса тор, проходить через компресор і стискається. При охолодженні і конденсації вона виділяє тепло, за величиною відповідне прихованій теплоті пароутворення, що витрачається на нагрівання охолоджувальної води у верхній частині трубчастого конденсатора. Живлення апарата водою здійснюється в напрямі знизу вгору, вихід дистиляту — зверху вниз. Продуктивність дистилятора — до 2,5 т/год. Якість отриманої апірогенної води висока, оскільки краплинна фаза випаровується на стінках трубок випарника. Нагрівання і кипіння в трубках відбувається рівномірно, без перекидів, у тонкому шарі. Затримуванню крапель з пари сприяє також висота парового простору.

Недоліки — складність конструкції та експлуатації.

Найбільш розповсюдженим до останніх років методом одержання води для ін'єкцій була дистиляція. Такий метод вимагає витрат значної кількості енергії, що є великою вадою. Серед інших вад слід зазначити громіздкість устаткування і велика площа, що займається ним; можлива наявність у воді пірогенних речовин; складність обслуговування і так далі. При розробці нових конструкцій сучасних дистиляторів ураховують перелічені вади. Цих недоліків позбавлені методи мембранного розділення. Нові методи розділення через мембрану все більше впроваджуються у виробництво, оскільки вони проходять без фазових перетворень і потребують для своєї реалізації значно менших витрат енергії.

Вони визнані економічно вигідними і перспективними. Мембранні методи очищення ґрунтуються на властивостях перегородки (мембрани), що має селективну проникність, за рахунок чого можливе розділення без хімічних і фазових перетворень. Завдяки розвитку мембранної технології з'явилася можливість одержувати стерильну, апірогенну воду за допомогою ультрафільтраційних установок. Такі системи очищення мають стерилізаційну установку, ультрафільтраційні мембрани та пристрій для озонування води, також можуть бути використані УФ- випромінювачі зануреного і незануреного типів. Комбінація методів УФ- випромінювання і озонування приводить до фотолізу озону з утворенням гідроксильних радикалів, які вступають у реакцію з органічними речови- нами, уключаючи пірогени, утворюють карбон діоксид, воду і незначну кількість інших сполук. Крім того, УФ-випромінювання запобігає реплікації ДНК бактерій, а озонування завдяки високому потенціалу окис- нення сприяє знищенню спорових форм мікроорганізмів. На деяких підприємствах використовують сучасні установки очищення води, які складаються з кількох механічних дискових фільтрів, керамічних фільтрів з автоматичним промиванням, вугільних фільтрів, двох вузлів пом'якшення води, установки зворотного осмосу з автопромиванням мембран, рециркуляцією концентрату й очищеної води, системи фільтрації води (1 мкм). До їх складу також уходять електроіонізатор, циркуляційні насоси, ультрафіолетова система знезараження, засоби автоматичного регулювання і контролю технологічних параметрів. Такі установки високопродуктивні і відповідають вимогам GMP.

Вода для ін'єкцій, одержана будь-яким з перелічених методів, повинна відповідати вимогам НД та бути апірогенною.

Відомості про пірогенність

При парентеральному, особливо при внутрішньосудинному введенні препаратів, іноді спостерігається швидке підвищення температури тіла до 40 °С. Це явище супроводжується почастішанням пульсу, ознобом, рясним потовиділенням, нудотою і головним болем. В особливо важких випадках ці явища призводять до летального кінця. Вони пов'язані з наявністю в розчині

пірогенів.

Пірогенністю володіють живі мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльності (ендотоксини), тіла мертвих бактерій, які можуть міститися в розчинах після стерилізації. Пірогенні речовини прийнято розділяти на *екзогенні* (переважно бактеріальні) та *ендогенні* (клітинно-тканинні). Джерелом ендогенних пірогенів можуть бути лейкоцити і білки крові, які в певних умовах утворюють і виділяють біологічно активні речовини з пірогенними властивостями (лейкопірогени).

З хімічної точки зору пірогени — це складні речовини з молекулярною масою 10 000—20 000 і розміром частинок від 50 до 1 мкм, які складаються в основному з ліпополісахаридів, адсорбованих на білковому носієві. Пірогени розчинні у воді, нерозчинні в спирті й ацетоні, стійкі до дії підвищеної температури. Нагрівання в паровому стерилізаторі при 120 °С протягом 20 хв призводить до загибелі мікроорганізмів, але не знищує пірогени. Чутливість пірогенів до високої температури різна, а зміна pH водного розчину практично не впливає на їх термолабільність. Сухожарова обробка при 250 °С протягом 30 хв призводить до практично повного розкладання ендотоксинів, але процес термічної депірогенізації застосовують лише для об'єктів, що витримують таку жорстку обробку (скляні ампули, флакони і т. ін.).

При нагріванні до температури 180 °С зниження концентрації ендотоксинів у воді не відбувається, отже, звільнити від них воду або парентеральні розчини термічною стерилізацією практично неможливо. Тому необхідно прагнути, щоб концентрація пірогенних сполук ще до обробки об'єктів була мінімальною. Оскільки пірогенні речовини чутливі до дії окисників, наприклад перекису водню або калій перманганату, то цю властивість використовують при санітарній підготовці виробництва.

Випробування на пірогени — один з тестів, що характеризує якість і безпеку ПЛЗ. Тому необхідно не лише мати гарантовані методи виявлення і видалення пірогенних речовин, але передбачати заходи, що не допускають забруднення ними ПЛЗ у процесі їх виготовлення.

Методи виявлення пірогенів. Для практичних цілей поряд з методами видалення пірогенних компонентів велике значення мають методи їх виявлення, які поділяють на хімічні, фізичні, біологічні (методи біопроб).

Хімічні методи ґрунтуються на проведенні певних кольорових реакцій.

Фізичні методи базуються на вимірюванні електропровідності і полярографічних максимумів.Через ряд недоліків перших двох методів найчастіше застосовують ***методи біопроб***, введені у фармакопеї різних країн світу. Донині основний і офіційно прийнятий у всіх країнах метод випробування лікарських засобів на наявність *пірогенних домішок* — це метод, заснований на триразовому вимірюванні температури тіла кролика після внутрішньовенного введення досліджуваного препарату. Підвищення температури на 0,5 °С або більше, відповідно до вимоги фармакопей, вважається доведенням наявності пірогенів.

Окрім зазначених пірогенних речовин, багато фармакопей виділяють *бактерійні ендотоксини*, джерелом яких є грамнегативні мікроорганізми. Ендотоксини — найбільш поширена причина пірогенних токсичних реакцій. Їхня активність набагато вища за активність більшості інших пірогенних речовин. Бактерійні ендотоксини мають дуже малі розміри і проходять крізь найгустіші фільтри з розмірами пор від 0,005 до 0,001 мкм.

За хімічною структурою ендотоксини — ліпополісахариди. Незважаючи на те що існують пірогени іншої хімічної природи, зазвичай саме відсутність бактерійних ендотоксинів у лікарському засобі мають на увазі при визнанні розчину апірогенним. Прийнято вважати: якщо процес депірогенізації приводить до руйнування ендотоксинів, то він гарантує здебільшого і відсутність інших пірогенів. Останнім часом помітного поширення набув метод випробування лікарських засобів на пірогенність *in vitro* з використанням лізату амебоцитів мечохвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-тест). Додавання розчину з ендотоксинами до розчину лізату, який містить ендотоксин-зв'язувальний білок, призводить до появи каламуті, осадження або гелеутворення суміші. Швидкість реакції залежить від концентрації ендотоксинів, pH і температури. Концентрацію

ендотоксинів можна визначити за кількістю барвника, що вивільняється, у реакції лізису хромогенного пептиду в розчині лізату (ЛАЛ-реактиву) після його активізації ендотоксинами.

Виділяють кілька різновидів ЛАЛ-методу: ***методи гелеутворення, турбодиметричний кінетичний метод, кінетичний метод з використанням хромогенного пептиду*** **і** ***метод кінцевої точки із застосуванням хромогенного пептиду***. Методи гелеутворення підрозділяють на метод А і В. За допомогою методу А визначають граничну концентрацію ендотоксинів (у МО на 1 мл), за методом В — напівкількісний вміст бактерійних ендоток синів і середнє геометричне значення концентрацій, яке має бути меншим, ніж гранична концентрація.

Ці методи мають ряд переваг перед біологічним випробуванням на пірогени: вони чутливіші в 5—10 разів, результат отримується швидше, можна кількісно визначити ендотоксини. Крім того, за допомогою перелічених методів можливий контроль препаратів, які не можна випробувати на кроликах. Один з недоліків цих методів — їхня специфічність відносно ендотоксинів грамнегативних бактерій, тобто небезпека не ви- явити присутності в лікарських засобах пірогенів іншого походження. Заміна випробування на пірогени на кроликах ЛАЛ-тестом фактично визначає використання альтернативного методу, тому потребує проведен ня валідації.

Методи видалення пірогенних речовин.

Депірогенізацією називають процедури усунення, руйнування або інактивації пірогенів. Депірогенізації можуть піддаватися різні об'єкти (розчинники, ПЛЗ, субстанції, допоміжні речовини, первинна тара, технологічний посуд і устаткування тощо). При такій різноманітності об'єктів існує велика кількість різних варіантів проведення депірогенізаційної обробки. Зазвичай способи вида- лення пірогенів ділять на дві великі групи. До першої належать методи, які призводять до видалення ендотоксинів із поверхні виробів, обладнання або з розчинів. Друга група об'єднує методи, що призводять до руйнування або інактивації ендотоксинів. Методи депірогенізації також

поділяються за природою процесів, що відбуваються, на *хімічні, ензиматичні і фізичні*. Завдяки можливій взаємодії компонентів хімічний і ензиматичний методи малоприйнятні для промислового виготовлення парентеральних засобів. Проте за допомогою дії хімічних агентів здійснюють депірогенізацію зовнішніх і внутрішніх поверхонь обладнання, виробничих приміщень, трубопроводів тощо.

Хімічні методи ґрунтуються на взаємодії пірогенів переважно з хімічними речовинами. Для інактивації ендотоксинів можна скористатися обробкою кислотою або лугом. Гідроліз у кислому або лужному середовищі призводить до часткового руйнування молекули ліпополісахариду і зниження її біологічної активності. Нагрівання або кип'ятіння прискорює гідроліз, а руйнування молекули ендотоксину виявляється глибшим.

Найпростіший спосіб видалення пірогенів з поверхні устаткування, контейнерів, закупорювальних засобів — це багаторазове обполіскування чистою водою (останній раз — водою для ін'єкцій). Цей спосіб застосовують до матеріалів, що не витримують жорсткіших обробок, таких як пластмасові вироби, гумові пробки тощо. Ефективність методу залежить від чистоти води, кількості циклів обполіскування, адгезивних властивостей оброблюваних матеріалів тощо. Застосування дезінфікувальних роз- чинів (перекису водню, дегміну, неохлору, хлорантоїну, АХД 2000, деконексу 50, лізоформіну, стериліуму, дезефекту та інших речовин) не гарантують у повній мірі усунення пірогенних речовин.

Фізичні методи видалення пірогенів застосовують для депірогенізації первинної тари, трубопроводів, внутрішньої поверхні устаткування, отримання апірогенних лікарських субстанцій, води для ін'єкцій, парентеральних розчинів. Ці методи ґрунтуються на використанні фізичних чинників (температури, радіації, ультрафільтрації, сорбції тощо), які призводять до видалення, інактивації або руйнування пірогенів.

Один з найнадійніших методів депірогенізації — це *термічна обробка* об'єкта, хоча добитися повного видалення пірогенів можна лише в жорстких

умовах. Актуальний цей метод для обробки термостабільних субстанцій (натрій хлориду та інших речовин), скляних контейнерів (ампул, флаконів) при температурі вище 180 °С у сушильно-стерилізаційних тунелях або сухожарових шафах.

Для видалення ендотоксинів з розчинів досить широко застосовують *метод ультрафільтрації*. Добитися ефективного видалення їх можна, використовуючи фільтри з межею розділення за молекулярною масою 10000 — 100000 Дальтон. Такий широкий діапазон визначається специфічними властивостями молекул ендотоксинів. Зазвичай у розчинах вони утворюють міцели з молекулярною масою 10000—20000. Якщо в розчині присутні позитивно заряджені іони, то навколо них утворюються дуже великі агрегати з молекулярною масою понад 100000 Дальтон. Тому ефективність ультрафільтрації багато в чому залежить від властивостей розчину, і підбирати метод відділення ендотоксинів необхідно індивідуально .

Звичайна стерилізаційна фільтрація крізь фільтри з розміром пор 0,22 мкм абсолютно неефективна. Ці фільтри затримують мікроорганізми, ендотоксини ж — лише невеликі фрагменти зовнішньої стінки бактерій. На поверхні тільки однієї грамнегативної бактерії може знаходитися до 3,5 мільйона молекул ендотоксинів.

Ще один метод депірогенізації парентеральних розчинів ґрунтується на явищі *адсорбції пірогенів* вугіллям активованим, каоліном, азбестом, целюлозою тощо. Кількість пірогенних речовин зменшується після обробки вугіллям активованим або за допомогою фільтрів на основі вугілля активованого, при цьому ефективність очищення залежить від природи пірогенних речовин. Гранульоване вугілля менш ефективне. Вугілля, яке застосовують для очищення розчинів, має бути дуже ретельно очищеним, добре промитим водою, не містити пірогенів і висушеним при температурі 250 °С протягом 2 год. Проте обробка розчинів вугіллям активованим не завжди приводить до повної депірогенізації. Крім того, цей метод не можна застосовувати для очищення розчинів ЛР, які легко адсорбуються ву- гіллям (наприклад, солей алкалоїдів) або легко окиснюються

(кислота аскорбінова). Ряд авторів рекомендують для очищення від пірогенів викори- стовувати іонообмінні смоли (наприклад, для амінокислот), вважаючи, що вони ефективніші, ніж вугілля активоване.

Оскільки молекули ендотоксину негативно заряджені, вони можуть бути видалені з розчину за рахунок адсорбції на позитивно заряджених фільтрах, наприклад на фільтрах з азбесту. Особливо ефективним може бути використання глибинних азбестових фільтрів. До недоліків методу можна віднести можливість зв'язування молекул активної субстанції й обмеження використання азбесту у фармацевтичному виробництві.

До методів видалення ендотоксинів можна віднести спосіб, в якому використовується *ендотоксин-зв'язувальний білок*, виділений із лізату амебоцитів Лімулюс у чистому вигляді. Він є прекрасним сорбентом, що спе- цифічно зв'язується з ендотоксинами. На основі виділеного білка створені фільтри і смоли, які використовують для видалення ендотоксинів з парентеральних розчинів.

Дуже важливий спосіб видалення ендотоксинів — *зворотний осмос.* Розміри пор зворотноосмотичної мембрани настільки малі, що здатні пропускати лише молекули води, затримуючи «крупніші» іони. Разом з тим цей метод не може вважатися таким, що абсолютно гарантує відсутність пірогенів.

До класичних способів видалення ендотоксинів із води може бути віднесена і *багатоступінчата дистиляція*, у процесі якої вода кілька разів проходить через стадії фазового переходу. При дотриманні всіх параметрів процесу виходить вода, вільна від пірогенів.

На деяких підприємствах України використовують оригінальний фільтр для одержання апірогенної води, дія якого побудована на *затриманні мікроорганізмів і пірогенів діелектричними матеріалами в електричному полі*, силові лінії якого спрямовані перпендикулярно до руху потоку рідини, що стерилізується.

До фізичних методів видалення пірогенів з розчинів слід віднести *руйнування їх за допомогою ультразвуку* з частотою 2 МГц та інтенсивністю 2 Вт/см^2 протягом 10 хв. При цьому досягається повне руйнування пірогенних

речовин.

Для інактивації ендотоксинів може бути використана *іонізаційна радіація.* Під дією гамма-випромінювання відбувається зниження активності і часткове або повне руйнування молекули ендотоксину. Проте метод має істотні обмеження застосування, оскільки призводить до значних фізичних і хімічних змін оброблюваних об'єктів. Неводні розчинники для приготування парентеральних лікарських форм, крім води для ін'єкцій, використовують також неводні розчинники. Застосування цих розчинників дозволяє одержувати розчини з нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин, усувати гідроліз БАР, пролонгувати терапевтичну дію ЛР. Неводні розчинники мають різну розчинювальну здатність, анти- гідролізні, стабілізаційні і бактерицидні властивості. Однак багато з них не можуть бути використані для одержання стерильних розчинів унаслідок їх фармакологічної активності, токсичності, іноді гемолітичної дії. У зв'язку з цим до неводних розчинників висуваються такі вимоги: вони не повинні мати гостру і хронічну токсичність, спричиняти місцеву подразнювальну дію; повинні мати високу розчинювальну здатність АФІ; бути хімічно і біологічно сумісними; стійкими при стерилізації; мати незначну в'язкість. Крім того, температура кипіння має бути не більше 100 °С, температура замерзання — не вище +5 °С.

За хімічною природою неводні розчинники діляться на кілька груп: *жирні рослинні олії, одно- і багатоатомні спирти, етери і естери, аміди, сульфони і сульфоксиди* тощо.

Для приготування парентеральних розчинів використовують неводні розчинники як індивідуальні, так і змішані: водно-гліцеринові, водно-пропіленові, спиртово-водно-гліцеринові тощо. Дуже широко застосовують суміші жирних олій із бензилбензоатом, етилолеатом. Змішані роз- чинники мають більшу розчинювальну здатність, ніж кожен розчинник окремо. Таке явище називається ***співрозчиненням***, а розчинники — співрозчинниками.

Олії рослинні — неводні розчинники, які використовують для приготування ін'єкційних препаратів, після води — найпоширеніші розчинники. Парентеральні препарати на основі жирних олій застосовують для

внутрішньом'язових ін'єкцій і досить рідко — для підшкірних.

Рослинні олії — це естери ненасичених жирних кислот, суміші фосфатидів, вільних жирних кислот та інших речовин. Жирна олія містить ліпази, які при наявності найменшої кількості води спричиняють обмилення олії з утворенням вільних жирних кислот, тому олії мають бути повністю зневодненими. Продукти, що утворюються, можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими і допоміжними речовинами, змінюючи їх властивості, крім того, окиснені олії подразнюють нервові закінчення і можуть викликати больові відчуття.

Це прозорі, слабко забарвлені маслянисті рідини, малов'язкі, без запаху або зі слабким запахом, нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті, легкорозчинні в етері, хлороформі, петролейному етері. Олії для приготування стерильних розчинів мають отримуватися методом холодного пресування зі свіжого насіння. При аналізі жирних олій визначають їх колір, смак, запах, розчинність і числові показники (кислотне, ефірне, перекисне, гідроксильне, йодне числа, число обмилення, певну в'язкість тощо). Жирні олії не повинні містити воду, білок, мінеральні та інші сторонні домішки.

До недоліків олійних розчинів слід віднести їх відносно високу в'язкість, болісність ін'єкцій, погане розсмоктування і можливість утворення гранулем на місці введення. Для зменшення в'язкості в окремих випадках додають етиловий або етил-гліколевий етер. Розчинність деяких речовин в оліях збільшують додаванням співрозчинників або солюбілізаторів (бензилового спирту, бензилбензоату), які одночасно підвищують і стабільність масляних розчинів. Найширше використовуються олії персикова, мигдалева, маслинова, соняшникова, соєва та інші, які повинні бути рафінованими і дезодорованими. Усі олії, призначені для приготування ін'єкційних розчинів, необхідно піддавати попередній стерилізації при температурі 120 °С протягом 2 год.

Неводні розчинники застосовують і для приготування парентеральних ЛФ, що містять гормони, жиророзчинні вітаміни, антибіотики, камфору, барбітурати та інші речовини.

ПРИГОТУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

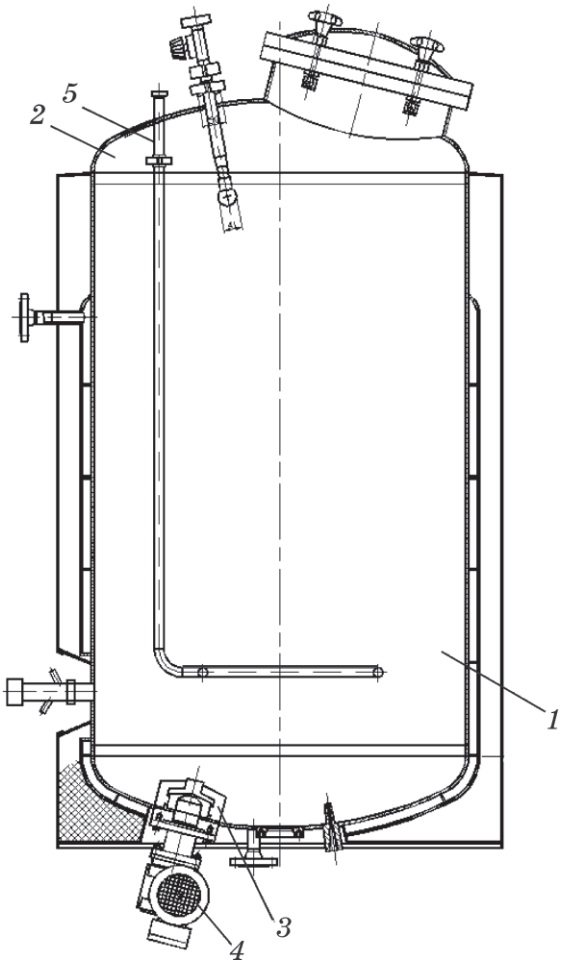
Приготування розчину включає такі операції: розчинення речовин, ізотонування, стабілізацію, введення консервантів, фільтрування. Залежно від властивостей АФІ деякі з операцій можуть бути виключені, наприклад ізотонування, стабілізація, введення консервантів.

Виготовлення розчинів для парентерального застосування проводять у спеціальних виробничих приміщеннях класів чистоти С або А/В з дотри- манням усіх правил асептики. Приготування водних або нев'язких розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом, з використанням реакторів, що герметично закриваються, з інертних матеріалів, оснащених 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 повільнорозчинних або важкорозчинних лікарських речовин проводять при нагріванні і перемішуванні.

Поверхні реакторів та збірників, що контактують з продукцією, виготовляють з матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють речовин у такій кількості, щоб це могло вплинути на якість продукції. Нині розчинення речовин переважно проводять у реакторах з нержавіючої сталі з нижнім розташуванням турбінної мішалки, щоб виключити можливість потрапляння в розчин змащувальних матеріалів.

Сучасні реактори, що використовуються для приготування ПЛЗ, виготовляють деякі вітчизняні виробники, але переважно закордонні фірми, які добре зарекомендували себе на ринку фармацевтичного устаткування (— BOSCH" (Німеччина), — Alloy Produkts Group Waukes Wiskonsin" (США), «Лаб & Фарма» Чехія, —KATES" Польща та ін.). Такі реактори є вертикальними циліндровими апаратами з оболонкою або без неї, еліптичною кришкою і днищем загальною місткістю від 100 до 1000 л, виготовлені з нержавіючої або спеціальної сталі (рис. 14.6). Вони забезпечені ультра-звуковим датчиком рівня рідини, датчиком вимірювання температури розчину, барботером (іноді знімним) і дають змогу насищати розчин інертним газом.

Конструкція сучасного реактора:



— корпус; *2* — кришка; *3* — турбінна мішалка; *4* — електромагнітний привід; *5* — барботер

Реактори здебільшого оснащені автоматизованою системою управління, яка забезпечує функції попереднього встановлення необхідних технологічних параметрів, пристрою підсумовуючого рахунку води або розчину, зворотного відліку і підсумкового рахунку різниці встановлених значень.

Конструкція такого апарата максимально знижує ризик мікробної контамінації, відповідає вимогам GMP і має незаперечні переваги.

1. У суцільне дно реактора вмонтована турбінна мішалка, яка забезпе-

чує краще розчинення діючих речовин за рахунок інтенсивності перемішування. Частота обертання мішалки задається частотним перетворювачем, що дуже важливо при розчиненні важкорозчинних речовин. Така конструкція мішалки з електромагнітним приводом гарантує відсутність

застійних зон і скупчення продукту, простоту обслуговування і відсутність безпосереднього з'єднання мішалки з її приводом, що іноді є критичним параметром, оскільки може забруднювати розчин змащувальними матеріалами.

2. Конструкція реактора має оригінальну оболонку, розділену спеціальними ребрами таким чином, що пара (холодоагент) заповнює її по спіралі, результатом чого є рівномірне нагрівання (охолодження) розчину при більш економному використанні тепло- або холодоносія.

3. Ще одна перевага таких реакторів — система очищення CIP-SIP («очищення на місці») у вигляді двох пристроїв для миття апарата (спрейбол), які дозволяють проводити якісну підготовку апарата до роботи і економно витрачати високоочищену воду. У деяких передбачена додаткова поліровка та освітлення внутрішньої поверхні реактора.

4. Деякі реактори оснащені спеціальними підйомниками, які полегшують завантаження сипких речовин.

5. Реактори можуть працювати як при надлишковому, так і зниженому тиску.

6. Наявність у конструкції барботера забезпечує можливість газового захисту розчину від дії кисню.

Ізотонування розчинів

Серед ПЛЗ особливу групу складають *ізотонічні*, під якими розуміють розчини з осмотичним тиском, який дорівнює осмотичному тискові рідин організму (плазми крові, лімфи, спинно-мозкової рідини тощо). Осмотич- ний тиск розчинів — наслідок теплового руху молекул розчиненої речовини, що прагне зайняти якомога більший об'єм. В організмі він підтримується на постійному рівні дією саморегуляторів. Осмотичний тиск плазми крові в нормі тримається на рівні 725,2 кПа, або 7,4 атм. Розчини з меншим осмотичним тиском називаються *гіпотонічними,* з більшим — *гіпертонічними.*

При введенні великої кількості розчинів у вигляді внутрішньосудинних вливань осмотичний тиск рідин організму порушується. Пояснюється це тим, що клітинні оболонки, маючи властивість напівпроникності, пропускають воду і

перешкоджають проникненню багатьох розчинених у ній ре- човин. У зв'язку з цим якщо клітина ззовні оточена розчином з іншим осмотичним тиском, ніж тиск усередині клітини, то відбувається рух води в клітину або з клітини до вирівнювання концентрації, тобто спостерігаєть- ся явище осмосу.

При введенні в кров гіпертонічного розчину ($P_{\text{р-ну}} > > P_{\text{усередині клітини}}$) вода виходить з клітини. Вона зневоднюється, і настає явище плазмолізу, при якому еритроцити зморщуються. При введенні гіпотонічного розчину ($P_{\text{р-ну}} < P_{\text{усередині клітини}}$) рідина надходить усередину клітини до моменту вирівнювання концентрації. Клітина розбухає, клітинна оболонка при цьому може лопнути, а клітина загинути. Це явище носить назву лізис, а для еритроцитів — гемоліз. Крім того, внутрішньом'язове і підшкірне введення неізотонованих розчинів викликає біль, причому тим сильніший, чим більш різка осмотична різниця. Тому при внутрішньосудинному застосуванні деяких парентеральних розчинів необхідне їх ізотонування.

Ізотонічні концентрації ЛР у розчинах можна розраховувати такими методами:

- метод, побудований за законом Вант-Гоффа;
- кріоскопічний метод, побудований за законом Рауля;
- метод еквівалентів лікарських речовин за натрій хлоридом.

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

Для запобігання таких небезпечних ускладнень парентерального введення лікарських засобів, як гіпо- і гіперосмолярні стани, порушення згортання крові, утворення тромбів і так далі, віднедавна в парентеральних розчинах стали визначати показники *осмоляльності* та *осмолярності*.

Відповідно до визначення Свропейської фармакопеї, ***осмоляльність*** $\square_m$ — це показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину. Осмоляльність виражають в осмолях на

кілограм розчинника — *осмоль/кг* (на практиці, як правило, використовують міліосмоль на кілограм — *мосмоль/кг*). *Осмоль* — це співвідношення молекулярної маси речовини, ділене на кількість одиниць або іонів, які утворюються при його розчиненні. Наближений розрахунок осмоляльності водного розчину здійснюють за формулою

□•*m*•□ = $_m$□,

де □ — сумарна кількість іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини в результаті дисоціації. Якщо розчинена речовина не дисоціює на іони, □ = 1; *m* — моляльність розчину, тобто кількість молів розчиненої речовини на 1 кг розчинника; □ — моляльний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами протилежного знака в розчині та залежить від *m*.

Поряд з поняттям «осмоляльність» у практиці використовується поняття ***осмолярності*** □ як показника, що також дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину (зазвичай її виражають у *мосмоль/л*).

Як бачимо, обидва показники аналогічні за змістом і відрізняються один від одного різним способом вираження концентрації розчинів на одиницю маси (моляльний) або на одиницю об'єму (молярний). Відношення величин осмолярності й осмоляльності можна подати як масо-об'ємну концентрацію розчинника в розчині, яка випливає з визначення цих понять:

□ = *X*,
□

де *X* — кількість розчинника в 1 л розчину, кг; □ — осмолярність розчину, осмоль/л розчину; □ — осмоляльність розчину, осмоль/кг розчинника.

Для розведених розчинів, близьких до ідеального, значення осмоляльності й осмолярності можуть бути розраховані теоретично. Однак при підвищенні концентрації розчину взаємодія між його частинками зростає, і фактична осмоляльність (осмолярність) знижується порівняно з ідеальною. Тому

теоретичний розрахунок осмоляльності (осмолярності) висококонцентрованих розчинів, а також розчинів речовин з великою молекулярною масою (наприклад, білкових гідролізатів) неможливий. У таких випадках ці показники визначають експериментальним шляхом за допомогою осмометрів, принцип дії яких ґрунтується на вимірюванні зниження температури замерзання розчину або тиску пари над ним. Результати вважаються достовірними, якщо отримане значення не виходить за межі значень осмоляльності двох стандартних розчинів, використаних для калібрування осмометра. Як стандартні розчини використовують розчини натрій хлориду. Методика визначення наведена в ДФУ (п. 2.2.35).

Зниження температури замерзання на 1,86 °С і зниження тиску пари на 40 Па (0,3 мм рт. ст.) при температурі 25 °С відповідає 1 осмолю на 1 кг води. Залежність між осмоляльністю і зниженням температури замерзання ΔT виражають співвідношенням:

$$\Delta m = \frac{\Delta T}{1{,}86} \cdot 1000 \text{ мосмоль/кг.}$$

Визначення величини осмолярності розчинів важливе при застосуванні парентерального живлення організму (вирівнювання грубих порушень водно-електролітного і кислотно-лужного балансу, боротьба із загрозливими для життя станами — шоком, набряком мозку і так далі), коли необхідна інфузія протягом яку вводять і яка впливає на систему кровообігу і водно-електролітний баланс. З іншого боку, з огляду на визначені межі «витривалості» вен не можна використовувати розчини довільної концентрації. Осмолярність близько 1100 мосмоль/л (20 %-вий розчин цукру) у дорослої людини є верхньою межею для введення через периферичну вену.

Осмолярність плазми крові складає близько 300 мосмоль/л, що відповідає тискові майже 780 кПа при 38 °С. Ця величина — вихідна точка стабільності інфузійних розчинів. Для парентеральних розчинів, використовуваних у практиці, величина осмолярності може коливатися від 200 до 700 мосмоль/л. Значення осмоляльності (осмолярності) потрібно вказу- вати на етикетках інфузійних розчинів.

Стабілізація розчинів

При виготовленні і зберіганні деяких лікарських препаратів нерідко спостерігається зміна їхніх властивостей, яка відбувається з різною швидкістю і ступенем виявлення. Це пов'язано зі зменшенням вмісту АФІ або зниженням їхньої фармакологічної активності, зміною властивостей лікарських форм тощо. Такі зміни впливають на термін придатності (зберігання) препаратів, який може коливатися від кількох годин (розчини антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до кількох років. Завданню підвищення стабільності ЛЗ нині 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, водночас 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, розшаровування, зміну консистенції, випаровування, сублімацію та ін.

Хімічні процеси проходять нерідко при виготовленні препарату, особливо при термічній стерилізації, і супроводжуються різноманітними хімічними реакціями — гідролізом, омиленням, окисно-відновними процесами, фотохімічними та ензиматичними перетвореннями, рідше спостерігаються полімеризація та ізомеризація тощо.

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

Стабільність ПЛЗ залежить від багатьох чинників: вихідної якості розчинників, лікарських і допоміжних речовин, способу приготування, тобто технології ЛЗ, виду лікарської форми, особливо її агрегатного стану, наяв- ності кисню та іонів важких металів у воді і розчинах, pH розчину, температури і часу стерилізації, первинного пакування, що контактує (класу і марки скла ампул та флаконів), умов зберігання (температури, освітленості) тощо. Основний принцип стабілізації препаратів передбачає макси- мальне усунення чинників, що сприяють зміні лікарських речовин.

Використовувані нині методи стабілізації лікарських засобів — хімічний і фізичний — нерідко застосовуються в комплексі, доповнюючи один одного.

Хімічні методи ґрунтуються на додаванні хімічних речовин — стабілізаторів, антиоксидантів і консервантів.

Фізичні методи базуються на захисті лікарських речовин від несприятливих впливів зовнішнього середовища, застосуванні лікарських і допоміжних речовин високого ступеня очищення, використанні сучасного технологічного оснащення і результатів наукових досліджень у технології лікарських форм — застосування неводних розчинників, зневоднювання препаратів, ампулювання в струмені інертних газів та ін.

Хімічні методи стабілізації. Стабілізація гомогенних дисперсних систем побудована на приглушенні процесу розкладання лікарських речовин за рахунок зв'язування або нейтралізації тих хімічних сполук, що активу- ють деструкцію лікарської речовини. Такі сполуки містяться в розчині в незначних кількостях або переходять у розчин з матеріалу паковання (скла, полімерів) при його технологічній обробці і зберіганні.

Оптимальна концентрація водневих іонів у парентеральних розчинах — суттєвий стабілізаційний фактор. Вона досягається шляхом додавання стабілізаторів, передбачених у НД, а також використанням комплексу технологічних прийомів у процесі приготування парентеральних розчинів. Стабілізатори можуть сповільнювати або прискорювати небажані хімічні реакції, створювати певні значення pH розчинів, підвищувати розчинність ЛР або утримувати останні в завислому стані. Серед вимог, висунутих до стабілізаторів, можна відзначити: терапевтичну індиферентність, добру розчинність у розчиннику, ефективність у застосовуваних концентраціях, хімічну чистоту, доступність. Вибір стабілізатора, у першу чергу, залежить від природи лікарських речовин.

Незважаючи на різноманіття і надзвичайну складність процесів, що проходять у розчинах, лікарські речовини, які потребують стабілізації, можна умовно розділити на групи:

- розчини солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами;
- розчини солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами;
- розчини легкоокиснюваних речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот. До цієї групи належать розчини солей алкалоїдів азотистих і синтетичних азоти- стих основ (Alc), що займають чільне місце в асортименті ін'єкційних розчинів. Залежно від сили основи розчини мають нейтральну або слабкокислу реакцію. Остання пояснюється гідролізом солі, який супроводжується утворенням

слабодисоційованої основи і сильнодисоційованої

кислоти, тобто наявністю іонів гідроксонію OH_3^+. Це явище підсилюється при тепловій стерилізації.

Збільшення надлишків іонів OH_3^+ (тобто вільної кислоти) знижує ступінь дисоціації води і пригнічує гідроліз, викликаючи зсув рівноваги вліво:

$$Alc{\bullet}HCl + H_2O \rightleftarrows Alc + OH_3^+ + Cl^- \quad HCl + H_2O \rightleftarrows Alc\ OH_3^+ + Cl^-$$

Зменшення концентрації іонів OH_3^+ у розчині внаслідок лужності скла зрушує рівновагу вправо. Нагрівання розчину під час стерилізації збільшує ступінь дисоціації води, а підвищення pH розчину за рахунок вилужування скла спричиняє посилення гідролізу солі, що призводить до нагромадження в розчині важкорозчинної азотистої основи.

У розчинах солей дуже слабких основ, малорозчинних у воді, незначне підвищення pH призводить до утворення осаду. Це спостерігається в розчинах стрихнін нітрату, папаверин гідрохлориду, дибазолу та інших речовин. При значних збільшеннях pH розчину (сильнолужне скло) іноді спостерігається виділення сильних вільних основ, наприклад новокаїну.

Якщо основи алкалоїдів є сильними або добре розчинними у воді, то при підвищенні pH виділення осаду не відбувається (основи — ефедрину, кодеїну, пілокарпіну). Іноді вільна основа не випадає в осад, тому що здатна реагувати з лугом з утворенням розчинних продуктів (морфіну, апоморфіну, адреналіну). Крім того, у слабколужному середовищі ці розчини піддаються окисненню зі зміною забарвлення (розчин морфіну жовтіє, апоморфіну — зеленіє, адреналіну — рожевіє).

Якщо алкалоїд або синтетична азотиста основа мають естерні або лактонні угруповання (атропін, скополамін, новокаїн, дикаїн), то при нагріванні слабколужних або нейтральних розчинів відбувається омилення естеру або лактону, яке супроводжується зміною фармакологічної дії.

Вищезазначені зміни викликають необхідність стабілізації розчинів багатьох азотовмісних алкалоїдів і основ. Більшість із них стабілізують

додаванням розчину 0,1 моль/л кислоти хлористоводневої, що нейтралізує луг, який виділяється склом, і зрушує pH розчину в кислу сторону. Це створює умови, що перешкоджають гідролізу, омиленню естерів, окиснюванню фенольних і альдегідних груп. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей лікарської речовини. Найчастіше додають 10 мл розчину 0,1 М кислоти хлороводневої на 1 л стабілізаційного розчину, що відповідає утворенню розчину 0,001 моль/л кислоти (pH = 3...4). Ця кількість розчину 0,1 М кислоти хлороводневої рекомендована для атропін сульфату, стрихнін нітрату, апоморфін гідро- хлориду, кокаїн гідрохлориду, дибазолу, дикаїну та інших речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких кислот і сильних основ. У водних розчинах солі слабких кислот і сильних основ легко гідролізуються, створюючи слабколужну реакцію середовища. Це призводить до утворен- ня важкорозчинних сполук і покаламутніння розчину або випадання оса- ду, що неприпустимо для ін'єкційних розчинів. Гідролітичні процеси підсилюються в кислому середовищі, яке створюється за рахунок розчи- нення у воді карбон діоксиду. Для заглушення реакції гідролізу додають розчин 0,1 М натрій гідроксиду або натрій гідрокарбонату.

Приготування розчину натрій нітриту проводять із додаванням 2 мл розчину 0,1 М натрій гідроксиду на 1 л (pH = = 7,5...8,2). Розчин натрій тіосульфату має середовище, близьке до нейтрального, і при незначному зниженні pH розкладається з виділенням сірки:

O + S□ + SO_2

Стабільні розчини одержують додаванням 20,0 г натрій гідрокарбонату на 1 л (pH = 7,8...8,4). При виготовленні розчинів натрій кофеїн-бензоату слід додавати 4 мл розчину 0,1 М натрій гідроксиду на 1 л (pH = 6,8...8,6).

Еуфілін як комплексна сіль дуже слабкої кислоти (теофілін) і слабкої основи (етилендіамін) легко розкладається в кислому середовищі; додавання сильного лугу до розчину еуфіліну також призводить до розкладан- ня солі. Для одержання стійкого розчину використовується еуфілін ґатун- ку «для ін'єкцій» із підвищеним

вмістом етилендіаміну (18—22 замість 14—18 %). Вода для ін'єкцій має бути звільнена від карбон діоксиду кип'ятінням.

За необхідності оптимальне значення pH розчину підтримують за допомогою буферних розчинів; однак застосування їх обмежене, тому що чимало з них реагують з лікарськими речовинами в розчині. ***Буферами*** і ***буферними розчинами*** називаються розчини, здатні зберігати майже постійне значення pH при додаванні до них кислоти або лугу в незначних кількостях.

Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних реакцій. Зміна pH середовища — не єдиний спосіб захисту лікарських речовин від гідролізу. Останнім часом з'явилися роботи з вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій. Показано, що неіоногенні й аніоноактивні ПАР гальмують, а катіоноактивні ПАР прискорюють процес гідролізу цілої групи лікарських речовин. Установлено, що за присутності ПАР змен- шення або збільшення швидкості реакції зумовлене утворенням міцелоасоціатів молекул ПАР. Міцели ПАР мають великі колоїдні розміри і більшу об'ємну місткість. У порожнини міцел під дією сил міжмолеку- лярного притягання можуть проникати відносно невеликі молекули лікарської речовини. Молекули з гідрофобними властивостями проникають углиб міцели. Гідрофільна молекула займає положення між окремими молекулами міцели. Гідрофільна молекула лікарської речовини приєднується до зовнішньої, найбільш гідрофільної частини міцели. Ком- плексні сполуки, що утворюються, мають більшу стійкість, ніж лікарські речовини. У зв'язку з цим використовують ПАР для заглушення гідролізу лікарських речовин, наприклад анестетиків, антибіотиків і т. ін. У кожному конкретному випадку використання стабілізаторів вимагає ретельного вивчення при введенні їх до складу ін'єкційного розчину.

Використовуються й інші шляхи, що дозволяють підтримувати pH у розчині без помітних коливань. Через те що ампульне скло викликає зміну pH розчинів, для підвищення хімічної стійкості ампул використовують силіконові покриття внутрішньої поверхні ампул або замінюють скло полімерами. Однак силіконізовані та пластмасові ампули донині не знайшли широкого застосування в нашій країні.

Стабілізація розчинів легкоокиснюваних речовин. Присутність кисню, що знаходиться в розчиненому стані та у газовому просторі над розчином в контейнері, — одна з основних причин окиснення АФІ у розчинах. Окисненню піддаються багато ЛР: похідні ароматичних амінів і фенотіазину, алкалоїди й азотисті сполуки з фенольними оксигрупами й аміногрупами, ряд вітамінів, а також інші сполуки з рухливим атомом водню. У процесі окиснення утворюються неактивні, а іноді й отруйні продукти. Швидкість окисних процесів залежить від концентрації кисню, температури, pH середовища, наявності каталізаторів, агрегатного стану, концентрації речовин у розчині тощо.

Дуже важливий фактор, що впливає на швидкість окиснювання, як і на процес гідролізу, — концентрація водневих іонів, яка може змінюватися під впливом різних марок ампульного скла. Установлено, що нейтральність скла в основному обумовлюється кількістю борного ангідриду, відсотковий вміст якого в ампульному склі марки НС-3 значно менший, ніж у німецькому, американському, чеському. А оскільки зміни pH розчину в ампулах скла НС-3, УСП-1 якнайменші порівняно з іншими марками скла НС-1, НС-2, АБ-1, то для одержання стабільних розчинів з легкоокиснюваними речовинами доцільно використовувати ампули 1-го гідрокласу скла.

Теорії окисно-відновних процесів. Механізм окисно-відновного процесу розкритий у перекисній теорії О. Н. Баха, І. О. Енглера і теорії розгалужених ланцюгів М. М. Семенова. Відповідно до теорії ланцюгових реакцій, окиснення розвивається завдяки взаємодії молекул вихідної речовини з вільними радикалами, які утворюються під впливом ініціюючих чинників. Вільний радикал починає ланцюг окисних перетворень. Він реагує з киснем, утворюючи пероксидний радикал, який, у свою чергу, взаємодіючи з іншими молекулами легкоокиснюваних речовин, утворює проміжний продукт гідропероксид і новий вільний радикал. Гідроперок- сид розпадається з утворенням вільних радикалів, які продовжують окиснення нових молекул лікарської речовини. Процес набуває характеру ланцюгових реакцій.

У ході окиснення може відбутись розгалуження ланцюгової реакції, у результаті чого утвориться складна суміш продуктів окиснення.

Механізм дії антиоксидантів. Важливе значення мають стабілізатори, які дозволяють захищати ЛР від небажаної дії кисню, так звані ***антиокисники***, або ***антиоксиданти*** (АО). За механізмом захисту чутливих АФІ розрізняють три групи антиоксидантів.

1. *Власне АО*, які інгібують окиснення, реагуючи з вільними радикалами, перериваючи ланцюгову реакцію. Вони в основному використовуються для стабілізації масляних розчинів. До них належать бутилокситолуен (БОТ), бутилоксіанізол (БОА), □-токоферол, пропілгалат, аскорбілпальмітат тощо.

2. *Відновники*, що мають вищу здатність до окиснення і, зв'язуючи кисень, запобігають небажаним процесам в розчинах. До них належать солі кислоти сірчистої, органічні сполуки сірки, алкоголі і феноли та інші, що мають низький редокс-потенціал.

1. *Негативні каталізатори*, або *антикаталізатори* — речовини, які утворюють комплексні сполуки з іонами важких металів, що провокують окисно-відновні процеси. Для стабілізації використовуються такі комплексони:

ЕДТА — кислота етилендіамінтетраоцтова, трилон Б, тетацин-кальцій, кальцій-

динатрієва сіль кислоти етилендіамінтетраоцтової, гідрохінон, маніт, гліцерин, 8-оксихінолін і т. ін. Комплексони — непрямі антиоксиданти. За походженням інгібітори окиснення поділяються на *природні* і *синтетичні*. Природні антиоксиданти виділяють із різних частин рослин. За хімічною будовою більшість застосовуваних на практиці природних АО належить до *похідних поліфенолів*. За розчинністю АО класифікуються на *розчинні у воді* і *розчинні в оліях*.

Вимоги до АО, які використовують у виробництві фармацевтичних препаратів:

- нешкідливість у застосовуваних дозах, відсутність подразливої дії, алергічних реакцій як самих АО, так і продуктів їхнього метаболізму та інших інгредієнтів, що утворюються при взаємодії з ними;

- ефективність при низькій концентрації;
- добра розчинність у продуктах, які підлягають захисту від окиснення.

Інші способи хімічного захисту. Швидкість реакції окиснювання значною мірою залежить від значення pH розчину, оскільки іони гідроксилу можуть виявляти каталітичну дію. Тому для уповільнення процесів окиснення до багатьох розчинів легкоокиснюваних речовин для утворення оптимального значення pH додають буферні суміші або розчин кислоти хлористоводневої.

Спроможність окиснення (самоокиснення) ЛР знижується зі *зменшенням концентрації кисню* в розчиннику і над розчином. Тому розчинники при використанні для виробництва парентеральних розчинів мають звільнятись від кисню кип'ятінням або насиченням карбон діоксидом чи азотом.

Ще одним із методів стабілізації легкоокиснюваних речовин може бути використання таких *високомолекулярних речовин*, як поліглюкін, пропіленгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою та інші сполуки. У середовищі цих речовин сповільнюється окиснення, що пояснюється проникненням низькомолекулярної лікарської речовини всереди- ну молекули високомолекулярної сполуки і, отже, зменшенням їхньої реакційної здатності.

Окиснення може бути зменшене за рахунок усунення *дії світла і температури*. Швидкість проходження деструктивних процесів у лікарських препаратах збільшується під дією ультрафіолетового випромінювання. Енергія випромінювання активує молекули або атоми речовини, що, у свою чергу, спричиняє розвиток хімічних реакцій, які можуть перебігати в газах, твердих речовинах і розчинах. При поглинанні речовиною світлового випромінювання певної довжини хвилі може відбутися прискорене розкладання лікарських препаратів. Іноді приготування деяких лікарських засобів (наприклад, розчину фенотіазину) доцільно проводити в червоно- му світлі або при зберіганні використовувати ампули зі світлозахисного скла.

Швидкість розкладання залежить також від *агрегатного стану речовини*. Відомо, що розкладання речовин у сухому вигляді відбувається значно повільніше порівняно зі швидкістю розкладання речовин у розчинах. Більш концентровані

розчини окиснюються повільніше, ніж розведені.

Розповсюдженим технологічним способом одержання стабільних водних розчинів для ін'єкцій є переведення нерозчинної активної речовини у фізіологічно прийнятні розчинні солі або комплексні сполуки.

Велике значення має *синергізм інгібіторів*, коли дія кількох речовин перевершує суму ефекту кожної зокрема. Синергізм може бути при спільному введенні інгібітору, що перериває ланцюг окиснювання, і інгібітору, який руйнує гідропероксиди. Можлива поліфунціональність стабілізатора, що може гальмувати окиснення як за рахунок виникнення пероксидного радикала, так і його розкладання.

Застосування *антимікробних консервантів* також сприяє підвищенню стабільності багатьох парентеральних препаратів.

Використання консервантів.

Одна з причин зниження якості ЛЗ — їхня мікробна контамінація в процесі виробництва або застосування, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препаратів або ро- звитку у хворого різного роду захворювань. У зв'язку з цим парентеральні ЛФ можна застосовувати лише за відсутності в них мікроорганізмів, тобто стерильні. Введення консервантів у розчини проводять в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності. Антимікробні речовини, що використовуються для консервації ліків, мають забезпечувати безпеку хворого і відповідну якість лікарського препарату. Виходячи з цього, до консервантів висувають такі вимоги:

- широкий спектр антимікробної дії при низьких концентраціях;
- висока розчинність; сумісність із більшістю лікарських і допоміжних речовин, пакувальними матеріалами;
- стабільність у широкому інтервалі pH і температури середовища протя- гом терміну придатності лікарського препарату;
- відсутність впливу на органолептичні властивості лікарського препарату;

- відсутність здатності утворення мікроорганізмів стійкої форми. Консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефективність діючих речовин або виявляти токсичну, алергічну й подразливу дію на організм людини.

Донині не знайдено ще жодної хімічної сполуки, яка повністю відповідала б цим вимогам. Кожен з консервантів при застосуванні має певніобмеження, тому їх використовують у тих випадках, коли запобігти контамінації ЛЗ іншими способами неможливо.

Механізми впливу консервантів на мікроорганізми різноманітні й визначаються їх хімічною будовою. Основний результат при цьому — порушення життєвих функцій клітини, зокрема інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від ступеня інактивації настає або загибель клітини, або уповільнення її життєвих функцій. Швидкість і глибина перетворень, що відбуваються при цьому, залежать як від фізичних (температури, концентрації, фазового стану, pH середовища тощо), так і хімічних факторів.Для консервування рідких лікарських препаратів можуть використовуватися: бензалконій хлорид, хлорбутол, спирт фенілетиловий, хлорогексидин діацетат або біглюконат, тіомерсал, кислота сорбінова, кислота борна, ронгаліт, ніпагін, ніпазол та інші сполуки. Перспективним підходом до розв'язання проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів є застосування комбінації консервантів. Це дозволить розширити спектр антимікробної дії, застосовувати їх у більш низьких концентраціях, запобігти появі можливих мутантів мікроорганізмів. Найчастіше викори- стання консервантів поєднують з іншими методами стерилізації (газовою або стерилізаційною фільтрацією) для приготування в асептичних умовах розчинів, які не потребують теплової стерилізації.

Лікарські засоби для внутрішньопорожнинних, внутрішньосерцевих, внутрішньоочних або інших ін'єкцій з доступом до спинномозкової рідини, а також при разовій дозі, яка перевищує 15 мл, ***не повинні містити консервантів***

Таким чином, вибір консерванту визначається складом ЛЗ, pH середовищем, режимом його застосування. Лише комплексний підхід і суворе дотримання вимог

GMP до виробництва стерильної продукції сприятиме розв'язанню проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів.

Комплексна стабілізація. Розчини цілої низки речовин не можуть набути необхідної стійкості при використанні якоїсь однієї форми стабілізації. У цьому випадку необхідно використовувати поєднання стабілізаційних факторів *комбінованого захисту*.

Стабілізація емульсій і суспензій. Серед парентеральних препаратів використовуються ЛФ, що являють собою гетерогенні системи (емульсії, суспензії), які містять дві і більше фаз. Стабільність таких систем пов'язана з двома типами стійкості:

- *седиментаційною*, що характеризується швидкістю осідання або випливання дисперсної фази;
- *агрегативною*, що виявляється в сталості розміру частинок дисперсної фази і характеру розподілення цих частинок в дисперсійному середовищі.

Седиментаційна стійкість виражає стабільність дисперсної фази стосовно сили тяжіння і залежить від інтенсивності теплового руху частинок, впливу на них гравітаційного поля і в'язкості дисперсійного середовища. Седиментаційно нестійкі системи можуть бути агрегативно стійкими, тобто при осіданні твердих частинок не відбувається їх укрупнення за рахунок злипання або, навпаки, агрегативно нестійкими, якщо частинки злипаються одна з одною, створюючи великі пластівці, що прискорює седиментацію Якщо агрегативна стійкість утрачається, завислі частинки злипаються одна з одною, утворюючи великі агрегати, що призводить до коагуляції частинок твердої дисперсної фази. У разі рідкої дисперсної фази (емульсії, піни) крапельки або бульбашки її зливаються, і процес називається коалесценцією. При коагуляції або коалесценції втрачається седиментаційна стійкість системи, у результаті відбувається розділення фаз. Агрегативна стійкість залежить від властивостей поверхні або поверхневого шару на межі дисперсної фази і дисперсійного середовища, інакше кажучи, вона залежить від поверхневої енергії або сил, що мають місце в поверхневих шарах.

На агрегативну стійкість впливають електростатичний бар'єр, зумовлений силами відштовхування, і абсорбційно-сольватний бар'єр, який оточує частинку і перешкоджає зближенню з іншими частинками.

Щоб підвищити стабільність гетерогенних дисперсних систем, застосовують стабілізатори, здатні адсорбуватися на поверхні гідрофобних частинок або збільшувати в'язкість дисперсійного середовища. За принципом дії розрізняють *стабілізатори-емульгатори* і *стабілізатори- загусники*.

До стабілізаторів ЛФ гетерогенних дисперсних систем можна віднести похідні метилцелюлози, пектини, альгінати, бентонітові глини, аеросил, твіни, спени і ряд інших речовин. Нерідко для зниження кількості цих речовин і підвищення їхньої активності використовують різні сполучення стабілізаторів природного, синтетичного і напівсинтетичного походження.

Фізичні методи стабілізації також спрямовані на максимальне усунення чинників, що викликають або прискорюють негативні процеси в парентеральних розчинах. До технологічних прийомів підвищення стабільності розчинів в ампулах можна віднести:

- ✦ вивчення і максимальне усунення чинників, які сприяють зміні ЛР;
- ✦ обґрунтований вибір ЛФ, допоміжних речовин, технології, що забезпечують стабільність препарату;
- ✦ використання речовин високого ступеня чистоти або проведення додаткового (спеціального) очищення вихідних речовин або розчинників;
- ✦ покриття внутрішньої поверхні первинної тари хімічно стійкими плівками, лаками тощо або використання хімічно неактивних пакувальних матеріалів;
- ✦ використання оптимальних методів технології і режимів термічної обробки (стерилізації);
- ✦ виготовлення ЛП у вигляді стерильних зневоднених порошків, з яких готуються ПЛЗ перед застосуванням (роздільне ампулювання);
- ✦ попереднє зв'язування або видалення кисню з розчинників;
- ✦ використання технології із застосуванням газового захисту;

✦ застосування сучасного технологічного устаткування.

Для *видалення кисню з води* можна використовувати електролітичні, хімічні та фізичні методи. Заслуговують на увагу деякі фізичні методи: видалення кисню кип'ятінням; барботажем інертними газами; розпиленням води у вакуумі; дистиляцією води в середовищі вуглекислого газу або азоту. У деяких випадках можливе використання органічних смол для зв'язування розчиненого кисню. Але в умовах промислового виробництва парентеральних розчинів попереднє зв'язування кисню в розчиннику нераціональне, бо на подальших технологічних стадіях виробництва роз- чинів в ампулах знову відбувається його насичення. Тому більш доцільне його видалення безпосередньо перед заповненням ампул.

Для видалення кисню з розчинів широкого розповсюдження набув ***газовий захист,*** або ***принцип ампулювання розчинів у середовищі інертних газів.*** У газовому просторі та в розчині міститься достатня кількість кисню, що сприяє окисненню розчинів ЛР. Для одержання стабільних розчинів необхідно максимально замінити повітря на інертний газ в ампулі та видалити кисень з розчину, тому що розчинність газу в рідині змінюється в широких межах залежно від газу, розчинника, тиску і температури. При цьому розчин або розчинник насичується інертним газом і проводять усі технологічні операції (фільтрування, продування ампули безпосередньо перед заповненням, наповнення паковання) у середовищі газу до герметичного закупорювання тари. Як інертне середовище використовують вуглекислий газ, азот, дуже рідко — аргон.

Таким чином, стійкість розчинів нестійких речовин залежить від багатьох чинників, а їхня стабілізація може здійснюватися різними технологічними прийомами з дотриманням низки умов. Але одна з основних умов виробництва якісної стерильної продукції — створення і забезпечення системи гарантування якості препаратів за рахунок виконання, у першу чергу, принципів і правил НВП, яка висуває вимоги не лише до ведення технологічного процесу, а й до системи підготовки лікарських і допоміжних речовин, повітряного середовища, обладнання, персоналу, технологічного одягу тощо з метою звести до мінімуму ризик контамінації препаратів мікроорганізмами, частинками і пірогенними

речовинами і таким чином підвищити стабільність лікарських засобів для парентерального застосування.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які головні вимоги до вихідних речовин і розчинників?
2. Які головні методи одержання води для ін’єкцій в промислових умовах?
3. Які операції включає приготування парентеральних розчинів?
4. За допомогою яких механизмів одержують воду для ін'єкцій в промислових умовах?
5. Дайте основні характеристики та види високопродуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистиляторів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворотного осмосу.
6. Що таке пірогенність?
7. Які методи виявлення пірогенів?
8. Які методи стабілізація розчинів?
9. Принцип ампулювання розчинів у середовищі інертних газів?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як одержати воду для ін’єкцій в промислових умовах?
2. Для чого використовують термокомпресійні дистилятори?
3. Що таке принцип ампулювання розчинів?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 3

Тема: Фільтрація, стерилізація парентеральних розчинів. Контроль якості цих засобів. – 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з

високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія

ліків», дати характеристику основним принципам стабілізації. Познайомитись з основними факторами, що впливають на стабільність ін'єкційних розчинів. Описати стабілізатори, які використовують у виробництві ін'єкційних розчинів

Основні поняття:

Фільтрування- це очищення парентеральних розчинів від механічних включень .

Шприцевий спосіб - здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами (поршневими, мембранними і т. ін.).

Герметизація контейнерів — найбільш відповідальна операція в технологічному процесі, оскільки неякісне закупорювання флаконів або тривале в часі запаювання ампул призведе до браку продукції, і вся праця, витрачена на попередніх операціях, буде зведена нанівець.

Відтягуванням капілярів, коли відпаюють із відтягуванням частину капіляра і в процесі відпаювання запаюють ампулу;

О***плавлення кінчиків капілярів,*** коли в ампули, яка безперервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, розм'якшуючись, само заплавляє отвір капіляра.

Контроль герметизації (закупорювання або запаювання) проходять усі 100 % контейнерів, для визначення герметичності яких широко використовують чотири методи.

Гнучкі (м'які) контейнери- полімерні пакети місткістю від 100 до 1000 мл, термозварені по периметру.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5

I 1. 2. II 3.

5.	Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.			2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

Джерела механічних забруднень парентеральних розчинів.

2. Види фільтрувань : грубе, тонке, мікрофільтрування і т.д.

2.1 Глибинне фільтрування.

2.2 Мембранне фільтрування

2.3 Стерилізаційна фільтрація.

3. Наповнення контейнерів розчином.

4. Обладнання для герметизації контейнерів.

5.Автоматичні лінії ампулювання.

6. Робота мийних машин.

7. Гнучкі (м’які) контейнери.

8. Методи стерилізіції.

8.1Механічні методи стерилізації.

8.2 Хімічні методи стерилізації

8.3 Газова стерилізація.

8.4 Використання консервантів.

Теплова (термічна) стерилізація.

Стерилізація парою під тиском (автоклавування).

Стерилізація сухим жаром (повітряна стерилізація),

Ультразвукова стерилізація

Стерилізація струмами високої і надвисокої частот.

Стерилізація ультрафіолетовим випромінюванням.

Стерилізація інфрачервоним і лазерним випромінюванням. Електронна стерилізація.

9.Виробництво препаратів в асептичних умовах.

10. Емульсії і суспензії для ін’єкцій.

Джерела механічних забруднень парентеральних розчинів.

Забруднення стерильних препаратів може відбуватися на всіх стадіях виробництва. Забруднення парентеральних ЛЗ поділяють на три типи: ***хімічні*** (розчинні), ***мікробні*** та ***механічні***. Неприпустимі хімічні домішки видаляють шляхом переведення їх в нерозчинний стан з подальшою адсорбцією на сорбентах (активоване вугілля, каолін тощо). Два останні типи забруднень тісно пов'язані між собою: однакові джерела їх походження; їх виявляє одночасно більшість сучасних приладів; аналогічні і методи боротьби з ними.

Джерела можливих забруднень мають широкий діапазон. Основними з них є: повітря виробничого приміщення, вихідна сировина і розчинник, технологічне устаткування, комунікації, матеріали первинного паковання (ампули, флакони, пробки), фільтрувальні перегородки, обслуговуючий персонал. З цих джерел в парентеральний розчин можуть потрапити частинки металу, скла, гуми, пластмас, вугілля, волокна азбесту, целюлози тощо. На всіх твердих частинках можуть бути адсорбовані мікроорганізми і пірогени.

Рівень тяжкості несприятливих наслідків потрапляння сторонніх частинок залежить від їх розміру, природи й кількості. Механічні включення, що містяться в парентеральному розчині, можуть призвести до утворення тромбів, гранулем, алергічних реакцій та інших патологічних явищ. Із зазначеного випливає, що введення в регламентні документи різних країн вимог, які обмежують кількість механічних частинок, — важлива умова, що забезпечує високу якість розчину парентерального призначення.

Фармакопеї більшості країн світу визначають ***механічні включення*** в ін'єкційних і внутрішньовенних інфузійних розчинах як сторонні рухомі нерозчинні частинки, за винятком бульбашок газу, випадково присутні в розчинах і поділяють їх на *видимі* і *невидимі* неозброєним оком частинки.

Очищення парентеральних розчинів від механічних включень досягається найчастіше їх фільтруванням. Залежно від розміру твердих частинок, що видаляються, розрізняють такі види фільтрування:

- *грубе* — для видалення твердих частинок розміром понад 50 мкм;
- *тонке* — для видалення твердих частинок і деяких мікроорганізмів розміром від 50 до 5 мкм видалення

- *мікрофільтрування* (стерилізаційне фільтрування) — для мікроорганізмів і інших частинок розміром від 5—10 до 0,02 мкм;
- *ультрафільтрування* — для видалення пірогенів і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм;
- *гіперфільтрування* (зворотний осмос) — для розділення речовин на молекулярному рівні з молекулярною масою менше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

При виробництві парентеральних розчинів найчастіше використовують грубе і тонке фільтрування як основне або попереднє, що передує мікрофільтрації та ультрафільтрації.

Найважливіша частина будь-якого фільтра — фільтрувальна перегородка, яка має затримувати тверді частинки, мати низький гідравлічний опір і хімічну стійкість. Вона не повинна змінювати властивості фільтрату, бути доступною і дешевою. Вимоги, що висуваються до фільтрів для ін'єкційних та інфузійних розчинів, значно вищі від уже перелічених: фільтрувальні матеріали повинні затримувати дуже дрібні частинки і мікроорганізми; мати високу механічну міцність, щоб запобігати виділен- ню волокон і механічних включень; протидіяти гідравлічним ударам і не змінювати функціональні характеристики; не змінювати фізико-хімічний склад і властивості фільтрату; не взаємодіяти з лікарськими, допоміжними речовинами і розчинниками; конструкція фільтра і матеріали повинні мак- симально захищати розчин від контакту з повітрям; витримувати теплову стерилізацію. Вибір фільтрувальних перегородок також зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованого розчину (в'язкістю, pH середовища і т. ін.), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до

якості фільтрату, масштабами виробництва тощо.

Фільтрувальні перегородки, що використовують для цієї мети, можуть затримувати частинки як на поверхні, так і вглибині фільтрувального матеріалу. Залежно від механізму затримування частинок розрізняють фільтри *глибинні* і *поверхневі*, або мембранні.

Глибинне фільтрування. При глибинному фільтруванні частинки затримуються на поверхні і здебільшого в товщі капілярно-пористого фільтру. Уловлювання частинок відбувається за рахунок *механічного галь утримання в місці перетину волокон фільтрувальної перегород ки; у результаті адсорбції на фільтрувальному матеріалі або на ділянці капіляра, що мас вигин або неправильну форму; за рахунок електрокінетичної взасмодії*. Ефективність фільтра залежить від діаметра, товщини волокна і щільності структури фільтрувальної перегородки. Цей спосіб фільтрування доцільно застосовувати для малоконцентрованих розчинів (з об'ємною часткою твердої фази менше 1 %, тому що відбувається поступово закупорювання пор і зростає опір перегородки).

Глибинні фільтри виробляються з волокнистого і зернистого матеріалу, тканих, спресованих, спечених або іншим чином з'єднаних матеріалів, які утворюють пористу структуру.

Прикладами волокнистих матеріалів натурального походження можуть служити бавовняні і лляні тканини, целюлозне волокно. Серед штучних волокон можна виділити: ацетатне, акрилове, фторовуглецеве, нейлон, ка- прон, лавсан тощо. Із зернистих матеріалів найбільше поширені діатоміт, перліт, вугілля активоване та інші речовини. Діатоміт одержують із кремнеземних панцирів водоростей — діатомей. Перліт — це склоподібна гірська порода вулканічного походження, використовується в основному для виготовлення патронних фільтрів. Зернисті матеріали знайшли своє застосування для фільтрування важкофільтрованих рідин (біологічні рідини, розчин желатину для ін'єкцій тощо).

Глибинні фільтри за складом і структурою матеріалу можна порівняти з об'ємним лабіринтовим ситом, яке складається з надзвичайно дрібних комірок з якнайтоншими і нескінченно розгалуженими канальцями. Вони утворюють порожнисту структуру, яка займає приблизно 70—85 % загального об'єму фільтра,

що забезпечує високу здатність до затримання мікрочастинок. Фільтрувальна перегородка складається з кількох шарів зі змінною пористістю: середній розмір пор зменшується від периферії до внутрішніх шарів. Така структура фільтрувального матеріалу дозволяє підхоплювати мікрочастинки по всій глибині перегородки: великі частинки затримуються в зовнішніх шарах, а дрібні — у більш глибинній ділянці фільтра.

Глибинні фільтри ефективно видаляють більшість частинок і колоїдних забруднень (98—99,9 %), забезпечуючи високу швидкість протікання і стабільно високий робочий ресурс при тривалих процесах. Перевага глибинних фільтрів — їхня висока грязеємність при високій швидкості фільтрації і відносно низькому тиску, при цьому захищаючи і продовжуючи термін служби мембранних фільтрів, які встановлюють за ними.

Мембранне фільтрування. Поверхневе фільтрування відбувається з утворенням осаду на поверхні перегородки. Осад утворює додатковий фільтрувальний шар і поступово збільшує загальний гідравлічний опір просуванню рідини. Роль перегородки у цьому випадку полягає *в механічному затриманні частинок*. До цієї групи належать мембранні (бар'єрні) фільтри. Розрізняють ***ізотропні***, або симетричні мембрани (мають пори однакового розміру на поверхні, у глибині і на зворотному боці) і ***анізотропні***, або асиметричні (зазвичай мають пори, що збільшуються в розмірах від поверхні до зворотної сторони мембрани).

При мембранному, або ситовому фільтруванні всі частинки, що мають розмір більший, ніж розмір пор фільтра, затримуються на поверхні. Мембранні фільтри виготовляють з полімерних матеріалів у вигляді полімерної плівки-матриці, пронизаної наскрізь порами по всій товщині матеріалу. Вони не повинні містити волокон і зв'язаних частинок. Мембранні фільтри виготовляють із целюлози, ацетату і нітрату целюлози, поліаміду, полі(естер)сульфону і політетрафторетилену та інших ма- теріалів. Широкий вибір мембранних фільтрів дозволяє одержувати освітлені і стерильні рідини та гази — від нейтральних водних розчинів, неводних розчинників до агресивних рідин.

Для ситового фільтрування використовують мембрани сітчастого типу, які

називають ядерними, або капілярно-пористими. Такі мембрани виготовляють із міцних полімерних матеріалів (полікарбонат, лавсан та інших речовин), які піддають бомбардуванню в ядерному реакторі. Товщина таких фільтрувальних перегородок складає 5—10 мкм. Нині у фармацевтич- ній промисловості за кордоном використовують мембрани сітчастого типу фірм –Nuclepore" і «Джелман» та інших виробників.

Ситовий ефект мембранних фільтрів пояснює швидке їх засмічування по відношенню до глибинних. Тому для фільтрування парентеральних розчинів найбільш перспективне поєднання обох типів фільтрувальних перегородок або використання каскадної системи фільтрації, коли фільтрувальний розчин послідовно проходить крізь кілька мембранних фільтрів з розмірами пор, які зменшуються в прогресії. Причому мембранні перегородки мають застосовуватися в заключній стадії очищення переважно для звільнення від дрібних частинок і мікроорганізмів.

Глибинні і мембранні перегородки конструктивно оформляють у фільтрувальні елементи фільтра у вигляді патронів (картриджів), капсул, модулів, круглих або прямокутних пластин (касет).

Стерилізаційна фільтрація

Для видалення з розчинів і газів мікроорганізмів, а також мікрочастинок розміром від 5—10 мкм і менше в промисловому виробництві парентеральних розчинів використовують стерилізаційну фільтрацію.

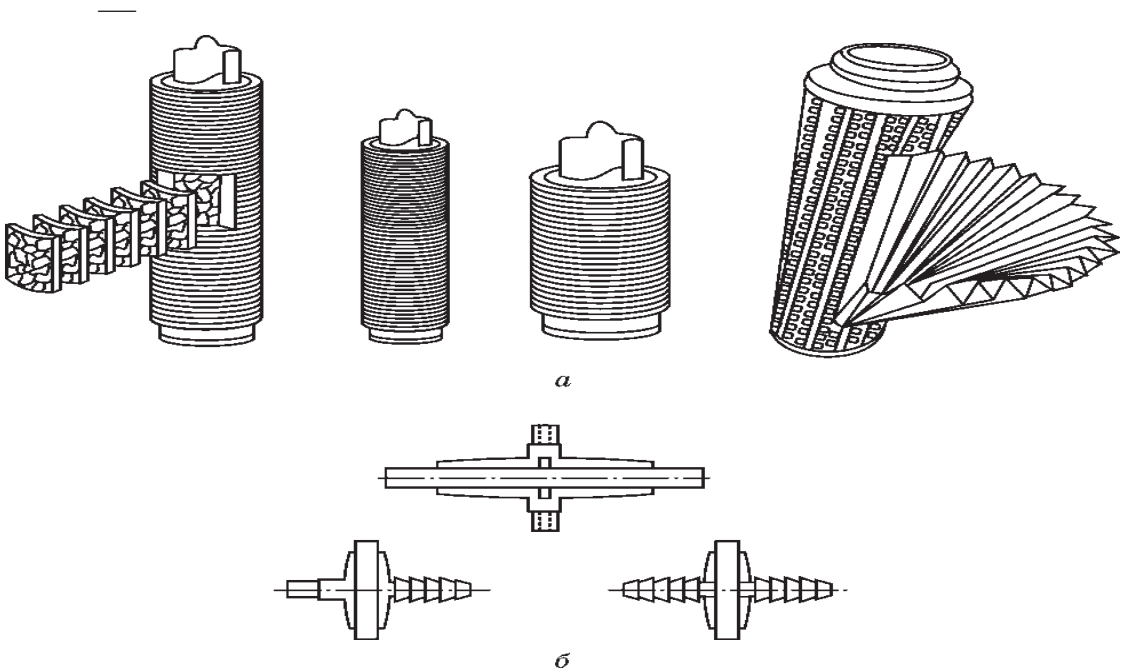
Під ***стерилізаційною фільтрацією*** розуміють звільнення розчинів термолабільних речовин від мікроорганізмів, їхніх спор, продуктів життєдіяльності (пірогенів і ендотоксинів) за допомогою глибинних і мембранних фільтрувальних перегородок.

Завдяки механічно міцній, однорідній і стабільній структурі отворів мембранні перегородки найчастіше використовують як стерилізаційні фільтри. Мікропористі мембрани застосовують для очищення розчинів, що містять не більше 0,1 % твердих частинок. Товщина таких мембран — 50—120 мкм, діаметр пор — 0,002—1 мкм. Для видалення пірогенних речовин і мікрочастинок розміром

0,1—0,001 мкм використовують ультрафільтрування через мікропористі перегородки.

Основна функція мікропористих перегородок, застосовуваних у цих випадках, складається з адсорбції мікроорганізмів на великій поверхні, утвореній стінками пор фільтра. Адсорбційна здатність фільтрів може залежати від виду мікроорганізмів, їх концентрації в розчині та умов фільтрування. Загально прийнято, що розмір отворів не більше 0,20—0,22 мкм умовно забезпечує стерильність розчину. Стерилізаційній фільтрації обов'язково передує попереднє очищення розчину за допомогою глибинних або мембранних фільтрів із відносно великим діаметром пор (близько 0,45 мкм). Передфільтри затримують механічні мікрочастинки і деякі «великі» мікроорганізми.

За конструкцією фільтрувального елемента розрізняють дискові та патронні фільтри (рис. 14.7), які встановлюють у фільтроутримувачі. Багато фірм також використовують фільтрувальні системи у вигляді касет, модулів, капсул, які випускають популярні у світі компанії і фірми:



Конструкції мікропористих фільтрувальних перегородок:

а — патронні елементи навитої і гофрованої конструкції різного діаметра і довжини; *б* — дискові фільтри

Millipore" (США), –Sartorius" (Німеччина), –Nuclepore" і –Dominick Hunter" (Англія) та ін.

Фільтрувальні елементи, які використовують для стерилізаційної фільтрації, розрізняють *за матеріалом, способом отримання пористої перегородки та її геометричною формою, структурними особливостями пористого мембранного шару* тощо.

За способом одержання мембрани класифікують на *ядерні* (з макромономерних плівок), *плівкові* (з розчинів і розплавів полімерів), *порошкові* і *волокнисті*.

Залежно від використаного матеріалу мембранні фільтри поділяються на такі види:

1) мембранні фільтри з природних полімерів;
2) мембранні фільтри із синтетичних полімерів;
3) волокнисті мембранні фільтри;
4) плівкові мембрани глибинного типу з глобулярно-коміркоподібними або глобулярно-фібрилярними порами (зараз найбільш розповсюджені);
5) композитні керамічні мембрани (віднедавна їх розроблено велику кількість);
6) металеві мембранні фільтри.

З новітніх досягнень слід зазначити фільтри серії «Вайросолв» фірми –Millipore", які є унікальними наноселективними мембранами, виконаними у вигляді модулів (для фільтрування в тангенціальному потоці) і капсул (для фільтрування в нормальному потоці). Вони дозволяють знижувати концентрацію вірусів розміром від 15 нм на 4—6 порядків, а більш ве- ликих ретровірусів — на 8 порядків.

Відповідно до вимог GMP при використанні фільтраційних систем у технологічних процесах необхідна перевірка фільтрів, у процесі якої підтверджується надійність фільтрувального устаткування і мембран. При використанні систем для стерилізаційної фільтрації тестування на цілісність має

проводитися до і після процесу фільтрації. Тестування ґрунтується на фізичних явищах, пов'язаних з процесом мембранної фільтрації, і підрозділяється: на *тест на дифузію* і *тест на точку бульбашки* (для гідрофільних фільтрів); *тест на тиск* (для гідрофільних і гідрофобних фільтрів), *водно-інтрузійний тест* (для гідрофобних фільтрів), *комбінований тест* (тести на дифузію і на точку бульбашки), які наведені в ДФУ.

Для спрощення перевірки мембранних фільтрів на цілісність розроблені і застосовуються автоматичні, валідовані і калібровані тестери систем з мембранними фільтрами, які забезпечують об'єктивний результат, що виводиться на дисплей і у вигляді надрукованого протоколу. Прилади для тестування цілісності фільтрів виготовляють відомі фірми і компанії: — Sartocheck" фірми — Sartorius Stedim Biotech" (Німеччина), —Microcheck" фірми —CUNO 3M" (Франція, США), модель IT-4 фірми — Millipore" (США), тестер — Membra-Check IT-01" компанії —Donaldson Ultrafilter" та ін.

Чистота парентерального розчину під час фільтрування може контролюватися за допомогою спеціальних оптико-електронних лічильників частинок проточного або періодичного типу. Для контролю *невидимих частинок* механічних включень використовують прилади, дія яких ґрунтується на принципі світлоблокування і які дозволяють автоматично вимірювати кількість і розмір частинок. Для визначення *видимих частинок* застосовується обладнання візуальної оцінки, яке складається з чорного та білого матового екранів і плафона світильника. Для встановлення природи частинок та їхніх характеристик застосовують метод мікроскопії, який може вказати на можливе джерело забруднення. Допускаються також інші валідовані методи визначення механічних частинок у розчинах для парентерального застосування, зазначені у відповідних НД.

Після отримання задовільних результатів чистоти розчину за всіма показниками він передається на стадію наповнення первинного паковання.

НАПОВНЕННЯ І ГЕРМЕТИЗАЦІЯ ПЕРВИННОГО ПАКОВАННЯ

Стадія складається з таких операцій: наповнення первинних контейнерів розчином, запаювання ампул або герметизація інших контейнерів і перевірка їх якості.

Наповнення контейнерів розчином

Операція наповнення проводиться в приміщеннях і зонах класів чистоти A/B або не нижче C з дотриманням усіх правил асептики. Фактичний об'єм наповнення контейнерів повинен бути більшим від номінального, щоб забезпечити потрібну дозу (тобто об'єм, що витягається) при наповненні шприца. ДФУ встановлює норми наповнення контейнерів.

Донедавна в технологічному процесі ампулювання застосовували два способи наповнення ампул: шприцевий і вакуумний. З 2011 року вакуумний метод не рекомендований у виробництві парентеральної продукції.

Шприцевий спосіб наповнення ампул набув широкого розповсюдження і здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами (поршневими, мембранними і т. ін.). Метод має більш складне апаратурне оформлення, ніж вакуумний, і більш жорсткі вимоги до розмірів і форми капілярів ампул, але завдяки низці переваг він найкращий для застосування в технології ампулювання. Особливо ці переваги виявляються при проведенні операцій наповнення і запаювання в одному автоматі.

До суттєвих переваг шприцевого способу наповнення слід віднести спроможність точного дозування розчину (1—2 %) і незначний проміжок часу між наповненням і запаюванням (5—10 с), який дозволяє ефективно використовувати заповнення вільного об'єму ампули інертним газом, що значно подовжує термін придатності препарату. При наповненні в ампулу вводиться лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули не змочується розчином, залишається чистим, завдяки чому поліпшуються умови запаювання ампул, особливо це важливо для густих і в'язких розчинів.

При технології ампулювання в струмені інертних газів ампула, яка підлягає

наповненню, попередньо заповнюється газом, витісняючи повітря, потім подається розчин за допомогою поршневого дозатора, і знову — струмінь інертного газу, після чого ампула негайно надходить на стадію запаювання (рис. 14.8). Розчин при наповненні практично не контактує з навколишнім середовищем приміщення, що приводить до підви- щення стабільності багатьох ін'єкційних розчинів.

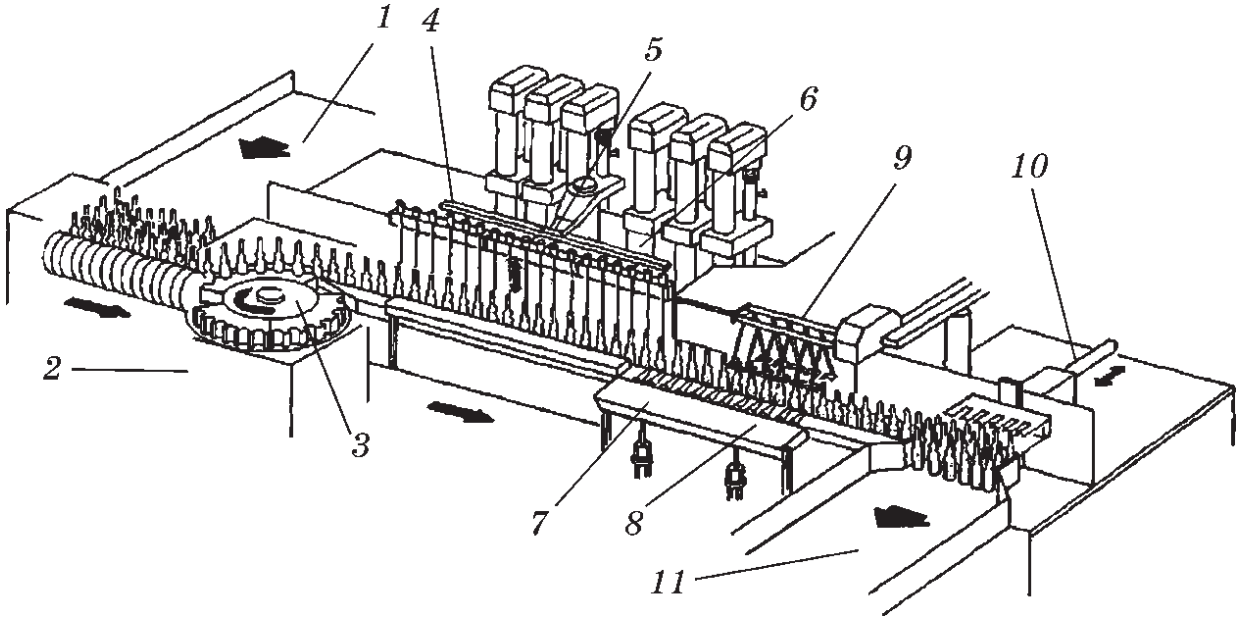


Схема роботи машини наповнення і запаювання ампул лінійної конструкції:

— завантаження ампул; *2* — роз'єднувальний шнек;

— сегментоване передавальне колесо;

— зона попередньої обробки інертним газом;

— зона наповнення; *6* — зона додаткової обробки інертним газом;

— зона попереднього нагрівання капілярів;

— зона запаювання; 9 — знімальні щипці;

— поперечна подача;

— накопичувач (розвантажувальний магазин).

Нині створено низку конструкцій дозувальних елементів, які працюють без рухомих частин, що дозволяє повністю уникнути забруднення розчину в процесі дозування. Деякі зарубіжні фірми використовують для цієї мети перистальтичні насоси, різні дозатори мембранного типу. Уведення дози в ампулу під тиском

дозволяє застосовувати при наповненні додаткове фільтрування розчину безпосередньо в момент наповнення, що дає можливість гарантувати чистоту, а при фільтруванні за допомогою ультрафільтра — і стерильність розчину в ампулі.

Після наповнення контейнерів контролюють фактичний (що витягується) об'єм розчину. У посудинах місткістю до 50 мл наповнення перевіряють каліброваним шприцом, у контейнерах місткістю 50 мл і більше — каліброваним циліндром при температурі розчину 20±2 °С. Об'єм розчину, набраного з ампули шприцом, після витіснення з нього повітря і заповнення голки або після виливання в циліндр має бути не меншим за номінальний об'єм.

Обладнання для герметизації контейнерів

Герметизація контейнерів — найбільш відповідальна операція в технологічному процесі, оскільки неякісне закупорювання флаконів або тривале в часі запаювання ампул призведе до браку продукції, і вся праця, витрачена на попередніх операціях, буде зведена нанівець.

Нині застосовують два способи запаювання ампул з використанням газових пальників:

✦ *відтягуванням капілярів*, коли відпаюють із відтягуванням частину капіляра і в процесі відпаювання запаюють ампулу;

✦ *оплавленням кінчиків капілярів*, коли в ампули, яка безперервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, розм'якшуючись, само заплавляє отвір капіляра.

Для рівномірного розігрівання капіляра ампулу обертають при запаюванні. Вибір способу запаювання визначається діаметром капіляра. При використанні шприцевої технології наповнення, коли застосовують ампули з широким капіляром або розтрубом, застосовують спосіб відтягування частини капіляра ампули. При цьому спочатку розігрівають капіляр безперервно обертової ампули, а потім підхоплюють спеціальними щип- цями частину капіляра і, відтягуючи, відпаюють та відкидають у відходи (рис. 14.9). Водночас відводять полум'я пальника дещо вбік для перепалення скляної нитки, що утворюється в місці

відпаювання, і для оплавлення запаяної частини. Процес запаювання ведеться переважно за жорстким часовим циклом. У цьому випадку особливо важливого значення набуває маса скла, що вводиться в полум'я і на яку налаштовується пальник запаювального вузла. Якщо в полум'я пальника буде введена ампула з масою капіляра, більшою за масу, на яку налаштований пальник, то за відведений на циклограмі проміжок часу скло не встигне достатньо розігрітися і щипці при відтягуванні зісковзнуть із капіляра, тобто така ампула не запаяється. Якщо в зону пальника буде введена ампула з меншою масою капіляра, то ампула розігрівається за менший проміжок часу і перегрівається. Відпаювана частина відхилиться від осі ампули, щипці не підхоплять капіляр, і запаювання не буде виконане якісно. Для якісного запаювання ампули спеціально сортують при виготовленні за діаметром капіляра на групи, і налаштовування операції запаювання виконують залежно від використаної у виробництві групи ампул. У добре організованому виробництві брак при використанні цього способу не перевищує 1 %.

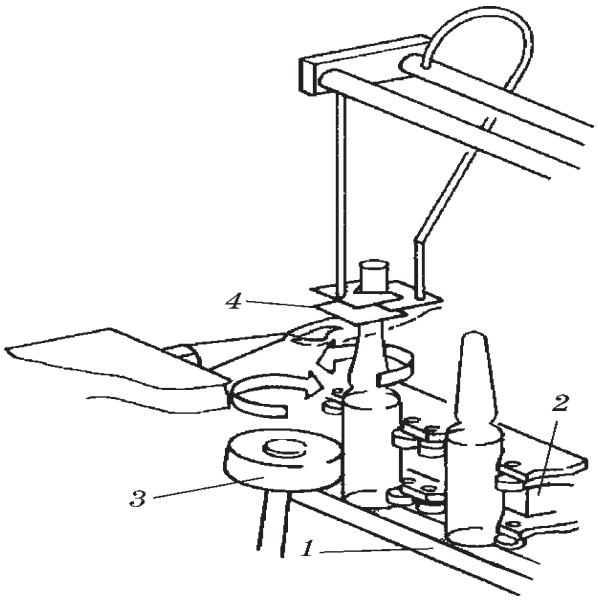


Схема роботи запаювального вузла ампул методом відтягування капілярів:

— ампулонаправляюча планка; *2* — центрувальна рейка;

— притискний ролик; *4* — знімальні щипці

Запаювання з відтягуванням забезпечує привабливий зовнішній вигляд ампули і високу якість завдяки однаковій товщині стінки запаяної частини і стінки капіляра ампули. Останніми роками розробляються й інші способи запаювання, які забезпечують високу якість і продуктивність.

Дослідники шукають спосіб, який був би нечутливий до змін маси скла і до геометричних розмірів та форми ампул. Запропоновано нові схеми процесу запаювання, наприклад, проводити операцію запаювання з вимірюванням температури скла в зоні запаювання. Розроблена конструкція для запаювання способом відтягування, яка автоматично виконує відрив капіляра при досягненні необхідної пластичності скла в місці його розігрівання.

Нині розроблено спосіб запаювання з відтягуванням капіляра під дією струменів стисненого повітря. Він позбавлений зазначених вад, оскільки при запаюванні відсутній механічний контакт з капіляром. Запаювання методом відтягування за допомогою струменів стисненого повітря дозволяє якісно запаювати капіляри ампул як великого, так і малого діаметра, має за своєю природою саморегульований процес нагрівання і відтягування капіляра ампули.

Для закупорювання ампул з вогненебезпечними і вибухонебезпечними розчинами застосовується запаювання нагріванням за допомогою електричного опору. Капіляр ампули вводять знизу в електричний ніхромовий нагрівник, скло розм'якшується, а капіляр відтягується і оплавляється. Перспектив ним методом герметизації скляних ампул у сучасних автоматичних лініях ампулювання є *лазерне запаювання*.

У тих випадках, коли не можна запаювати термічним способом, ампули закупорюються пластмасою, наприклад полівінілбутиролом.

Для герметизації контейнерів із полімерних матеріалів (ампул, шприц-ампул та інших виробів) застосовується термічний спосіб.

Контроль герметизації (закупорювання або запаювання) проходять усі 100 % контейнерів, для визначення герметичності яких широко використовують чотири методи.

Суть першого методу полягає в тому, що касети з ампулами (флаконами тощо)

поміщають у вакуум-камеру капілярами вниз. У камері створюють розрідження, при цьому з негерметичних посудин розчин виливається. Такі контейнери відбраковують. За кордоном метод відомий під назвою «краш-тест». Герметичність ампул можна перевірити також за допомогою забарвленого розчину метиленового синього (0,0005 %). Якщо ін'єкційний розчин піддають тепловій стерилізації, то гарячі ампули поміщають у посудину із забарвленим розчином. При різкому охолодженні в ампулах створюється розрідження, і забарвлена рідина проникає всередину негерметичних ам- пул, які відбраковують. Якщо ж парентеральний розчин не піддають теп- ловій дії, то в апараті з ампулами, зануреними в забарвлений розчин, ство- рюють тиск 100±20 кПа, потім його знімають. Ампули чи флакони із забарвленим розчином вибраковують.

Для визначення герметичності ампул з олійними розчинами використовують воду або водний розчин мила. При потраплянні такого розчину всередину ампули відбувається зміна прозорості і забарвлення олійного розчину за рахунок утворення емульсії і продуктів реакції омилення.

Обидва метода можна проводити в камері стерилізатора відразу після термічної стерилізації або в окремій камері.

Третій метод ґрунтується на візуальному спостереженні за світінням газового середовища всередині ампули під дією високочастотного електричного поля 20—50 мГц. Залежно від значення залишкового тиску всередині ампули спостерігається різне забарвлення світіння. Визначення проводять при 20 °С і діапазоні вимірювання від 10 до 100 кПа. За цим принципом працює високовольтний детектор герметичності ампул фірми –Rommelog ag" (Швейцарія).

Досягненням новітніх прогресивних технологій на етапі контролю ампул на герметичність є розробка фірмою –Bausch + Strobel" (Німеччина) нового автомата, яким комплектується потокова лінія ампулювання. Автомат має горизонтальний конвеєр, виготовлений з непровідного електричний струм матеріалу (тефлону). Над конвеєром розміщений генератор високої напруги, який має чотири розрядні електроди у вигляді загостре них стрижнів, розташованих над краєм конвеєра. З тильного боку конвеєра знаходиться контактний майданчик у вигляді пластини з регульованим положенням, призначений для відведення струму. Ампула,

рухаючись у комірці конвеєра між розрядними електродами і відвідною пластиною, спричиняє проходження розряду певної сили струму по своїй поверхні. Якщо ампула має капілярні тріщини, проколи, мікроскопічні отвори на шийці ампули або занадто тонкі стінки, відбувається пробивання розряду через ампулу, а не по її поверхні. Це породжує зростання сили струму розряду в десятки разів, тому що електропровідність розчину набагато більша, ніж повітря або ампульного скла. Автоматика реєструє різкий стрибок сили струму і автоматично відбраковує ампулу. Контроль якості роботи здійснюється за допомогою комплекту еталонних ампул для тесту. Використання цього автомата дозволяє повністю автоматизувати операцію перевірки на герметичність, скоротити час цієї операції за рахунок реалізації потокового принципу перевірки.

14.1.1. Комплексні автоматичні лінії у виробництві парентеральних лікарських засобів.

Загальновідомо, що використання потокових автоматичних ліній дозволяє практично повністю виключити контакт персоналу з продукцією, що виготовляється, знизити ризик мікробної контамінації і отримувати якісніший продукт. У виробництві парентеральних препаратів найдоцільніше використовувати автоматичні лінії, які в одному комплексі устаткування суміщають кілька технологічних стадій, що визначають якість одержуваного продукту.

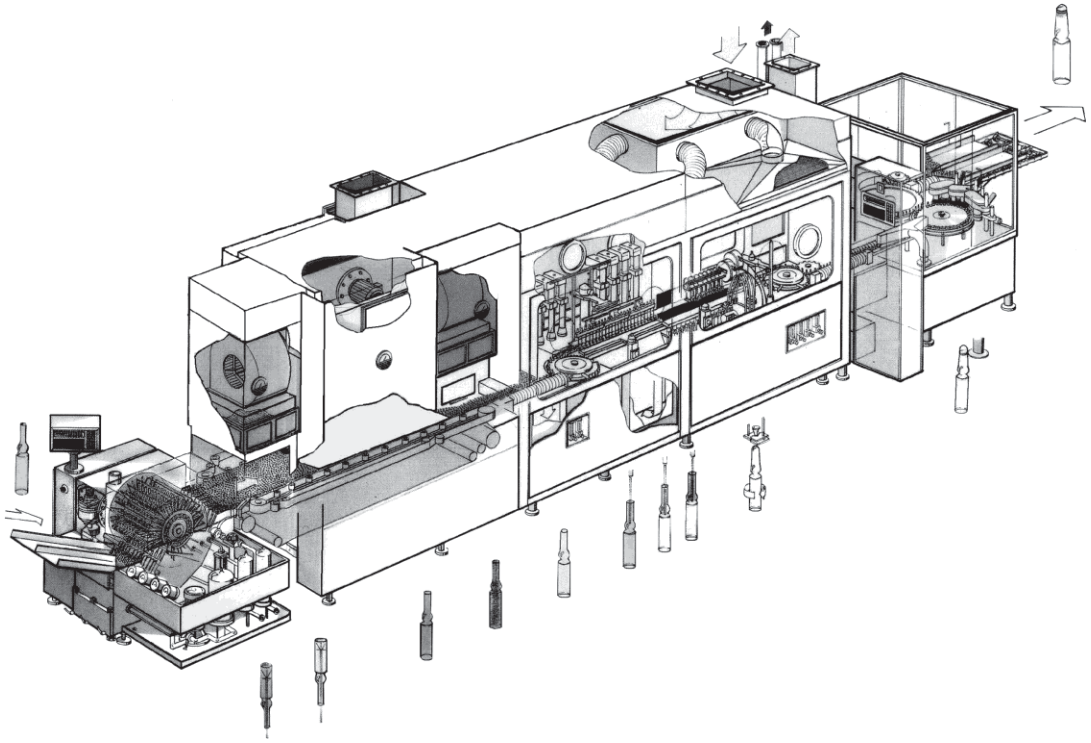
Для виробництва парентеральних розчинів застосовуються, як правило, зарубіжні лінії, які більш продуктивні та економічні, використовують сучасні методи підготовки ампул для наповнення, забезпечують локальні зони з високим класом чистоти і мінімальний ризик мікробної та інших видів контамінації. Вони повністю відповідають вимогам світових стандартів і НВП.

Автоматичні лінії ампулювання

Комплексна автоматична лінія ампулювання — це повністю замкнутий контур, який можна очищати і стерилізувати, починаючи від резервуара з продуктом і закінчуючи герметизацією ампул, без демонтажу окремих частин. У лінію вбудовані системи стерилізаційної фільтрації повітря, стерилізаційної фільтрації

розчину безпосередньо перед наповненням, рециркуляції води, а всі підготовчі і виробничі процеси мають високий рівень автоматизації. Продуктивність лінії складає від 10 до 30 тисяч ампул за годину. Загальний вигляд автоматичної лінії ампулювання .

Загальний вигляд автоматичної лінії ампулювання розчинів для ін'єкцій із застосуванням ізолюючих технологій



Такі автоматизовані лінії здебільшого складаються з таких функціональних вузлів.

Машина мийна для зовніннього і внутріннього миття ампул.

Робота машини складається із циклів душування ампул, обробки ультразвуком, шприцевого миття і обдування ампул повітрям. До складу мийної машини входять: насос рециркуляційної води; фільтр для фільтрування рециркуляційної води, повітряний фільтр; контрольно-вимірювальні прилади і пульт управління.

Основні відмінності автомата для шприцевого миття від вітчизняних напівавтоматів: повна автоматизація ведення процесу внутрішнього і зовнішнього миття ампул; застосування ультразвуку; система аварійного захисту (аварійні

клапани, канал розвантаження тиску, звукова сигналізація). Особливу увагу приділено відокремленню в машині механічних вузлів (двигуна редуктора, важелів) від частин, які контактують з розчинами (насосів рециркуляції води очищеної, фільтрів води, повітряних фільтрів, клапанів тощо), для повної відповідності з нормами GMP.

Живлення машини відбувається через стрічковий конвеєр з нержавіючої сталі, на який безпосередньо з коробок або металевих касет завантажуються ампули. Переривний рух ланцюгів визначає пересування крок за кроком ампул через різні зони-станції: ванну з ультразвуковою дією, станцію зовнішнього миття, станцію внутрішнього миття і станцію вдування повітря до накопичувача, де ампули передаються на сушіння або стерилізацію.

Уся вода для миття проходить через систему фільтрації з можливістю затримки частинок розміром від 1,0 до 0,22 мкм. Повітряні фільтри з рейтингом 0,2 мкм розташовані в трубопроводах для подачі фільтрованого стисненого повітря та інертного газу.

2.Тунель сунильно-стерилізаційний. Сушіння і депірогенізація ампул здійснюються в стерилізаційному тунелі з ламінарним потоком повітря. Тунель розділений на три зони: сушіння, стерилізації та охолоджування. Він забезпечений регуляторами тиску, які постійно показують роботу вентиляторів; термометрами опору, що показують температуру сушіння (180—220 °С) або стерилізації (220— тиску, який визначає швидкість повітря у зоні стерилізації; автоматичним регулятором вимірювання швидкості руху стрічки для визначення часу перебування ампул у зоні стерилізації; пристроєм, що реєструє зміну температури і швидкості повітря, швидкості руху стрічки. До комплекту входять повітряний фільтр, контрольно-вимірювальні прилади, пульт управління. Операції миття і сушіння або стерилізації ампул здійснюється паралельно. Управління роботою мийної машини і стерилізаційним тунелем автоматичне, здійснюється із пульта управління. Висушені ампули надходять до накопичувача, який є з'єднувальною ланкою між стерилізаційним тунелем і машиною для наповнення та запаювання. Накопичувач забезпечує подачу висушених ампул перевертанням у вертикальному

напрямі і спрямовує їх до машини шприцевого наповнення.

3.**Машина для нприцевого наповнення і герметизації ампул.**

Має внутрішню локальну зону класу А з навколишнім середовищем класу В/С відповідно до вимог GMP. Це забезпечується безперервним потоком повітря за рахунок використання ламінарного модуля з вертикальним ламінарним потоком повітря, що створює зону підвищеного тиску як у зоні виконуваних операцій, так і на транспортних пристроях. Ламінарний модуль складається з передфільтра, фільтра тонкого очищення зі ступенем очищення повітря 99,995 % (або вище) і швидкістю потоку 0,40 м/с.

Зі стерилізаційного тунелю ампули за допомогою транспортера надходять на станцію наповнення і запаювання ампул. Метод наповнення — шприцевий, запаювання — за допомогою газових пальників відтягуванням капілярів ампул. Продуктивність машини залежить від кількості дозувальних шприців, які забезпечують високу точність дозування (±0,01 для доз більших за 1 мл). Усі дозувальні шприци рухаються синхронно. Розчин безпосередньо перед наповненням піддається додатковій стерилізаційній фільтрації з ефективністю необхідності ампули можуть бути насичені інертним газом. У машину вбудовані системи стерильної фільтрації повітря або інертного газу, контрольно-вимірювальні прилади, пульт управління.

Запаювання ампул відбувається у два етапи: попереднє розігрівання стебел, а потім запаювання капілярів із використанням природного газу та кисню. Для рівномірного розігрівання і відтягування капілярів ампули постійно обертаються.

Машина забезпечена автоматичним регулятором швидкості руху стрічки з можливістю його блокування. Коли швидкість стрічки транспортера зменшується, що відповідає збільшенню маси ампул на сполучному транспортері, за допомогою потенціометра подається сигнал до мікропри- строю обробки, який після цього зменшує швидкість стрічки стерилізаційного тунелю і потім мийної машини. Вихідний накопичувач — заключна ланка автоматичної лінії. Він призначений для

знімання запаяних ампул з розчином з вузла запаювання ампул або для передачі їх на інспекційні автомати для визначення об'єму наповнення, герметичності ам- пул або контролю на механічні включення. Нині широке розповсюдження мають автоматичні лінії ампулювання фірм “Strunk”, “MACOFAR”, “ROTA“, “Robert Bosch GmbH“, “Bausch + Strobel“, “Marchesini Group S.p.A“ (Німеччина), «LAGERDE» (Франція), “Zanasi”, “IMA”, «Marzocchi Milano» (Італія), “Luxun International Group” (Китай) та ін.

Переваги комплексних автоматичних ліній:

- поєднання зовнішнього і внутрішнього (шприцевого і ультразвукового) миття, наявність системи рециркуляції води (що значно економить споживання води очищеної);
- для висушування, стерилізації і депірогенізації ампул використовують тунель із ламінарним потоком гарячого і охолоджувального стерильного повітря;
- наповнення ампул здійснюється шприцевим методом за допомогою поршневих дозаторів і з високою точністю дозування. Проміжок часу між операціями наповнення і запаювання складає 5—10 с;
- наповнення ампул відбувається в локальній зоні класу чистоти А, що гарантує мінімальний ризик контамінації розчину;
- передбачена можливість ампулювання в струмені інертних газів;
- продуктивність ліній складає від 15 до 30 тисяч ампул за годину;
- можливість комплектації машинами для автоматизованого визначення механічних включень, об'єму наповнення, герметичності ампул, нанесення кодувальних кілець, етикетувальною машиною тощо.

Для наповнення і герметизації карпул і шприців у світовій практиці використовують лінії, подібні до автоматичної лінії “Inova VFVM 3000” фірми “Inova Pharma Systems GmbH” (Німеччина) продуктивністю до 7200 ампул за годину, а також фірм «Martin Sontag GmbH», «Bosch GmbH» (Німеччина).

Автоматичні лінії наповнення і герметизації флаконів

Автоматичні лінії для виробництва ПЛЗ у скляних флаконах або пляшках переважно складаються з тих же основних функціональних вузлів, що і лінії ампулювання. Опис устаткування для підготовки флаконів і пляшок наведено в підрозділі 14.4.2.

Особливість ліній для виробництва парентеральних препаратів у флаконах або пляшках — автоматичні машини дозування роторної або лінійної конструкції з вузлом закупорювання гумовими пробками. Для дозування розчинів, суспензій або стерильних порошків у флакони місткістю до 10 мл використовують автомати мікродозування відомих фірм — ROTA", —Robert Bosch GmbH", —Bausch

Наступним функціональним вузлом автоматичних ліній є автомат для фіксації металевих ковпачків, де здійснюється закатування алюмінієвого ковпачка на горловині флакона або пляшки. Якщо препарат не піддається фінішній стерилізації, то лінія може комплектуватися інспекційними автоматами для контролю механічних включень і герметичності (наприклад, моделі ATM18D і ATM18S фірми — Brevetti", — LIBRA", — CMP" (Італія), API 1000 фірми «Bausch + Strobel» (Німеччина)), маркувальними і пакувальними машинами.

Указаним автоматичним лініям властиві ті ж переваги, що і лініям ампулювання. Використання їх дозволяє підвищити якість підготовки флаконів і пляшок, проводити додаткову стерильну фільтрацію розчину перед наповненням, забезпечити високу точність дозування інфузійного розчину, виключити мікробну контамінацію (за рахунок використання ламінару і локальної зони класу чистоти А), що дасть змогу отримувати високоякісну конкурентоспроможну продукцію.

Устаткування для наповнення і герметизації полімерних контейнерів

Гнучкі (м'які) контейнери (рис. 14.11) являють собою полімерні пакети місткістю від 100 до 1000 мл, термозварені по периметру. Таке паковання має низку переваг перед традиційно використовуваною скляною тарою. Полімерні контейнери — екологічно чисті, матеріал (полівінілхлорид, поліпропілен) паковання — інертний для багатьох складів розчинів. Маса одного контейнера

(місткістю 500 мл) — всього 26 г, тобто він приблизно в 10 разів легший за скляну пляшку. Іншими перевагами паковання з полімерного матеріалу є зручність транспортування і складування, можливість використання в надзвичайних ситуаціях. Вторинне вакуумне паковання полімерних контейнерів забезпечує стерильність поверхні внутрішнього контейнера до початку його використання. Наявність внутрішнього контейнера повністю виключає можливість контакту розчину з навколишнім середовищем під час інфузії.

Рис. Гнучкі контейнери

Одна з найважливіших переваг інфузійних розчинів, що випускаються в полімерних контейнерах,— гарантія автентичності лікарського засобу. Автоматично нанесене під час виробництва маркування, яке не можна змити, містить інформацію про препарат, дані про контроль і виробника. Препарати в такому пакованні практично неможливо фальсифікувати через специфіку технологічного процесу виробництва.

На підприємства гнучкі контейнери надходять стерильними в спеціальних пакованнях і не потребують проведення підготовчих операцій, що здешевлює собівартість одержуваної продукції.

Технологічний процес з наповнення і закупорювання полімерного паковання для інфузійних розчинів здійснюється на автоматах, які випускаються в складі

виробничих ліній (наприклад, модель Atlantic фірми —LEGRAND" (Франція) продуктивністю 500 доз за годину). Цей автомат призначений для наповнення розчином, закупорювання пробками з мак-ролону і алюмінієвими ковпачками полімерних контейнерів з попередньо нанесеним маркованням. Після наповнення та герметизації гнучкі пакети в разі потреби можуть піддаватися газовій або тепловій стерилізації при температурі 120 °С, під тиском 0,2 МПа протягом 30 хв. В установці сте-рилізації здійснюють контроль герметичності контейнерів. Якщо фінішна стерилізація виключена, то автомат може комплектуватися автоматичним пристроєм для контролю на механічні включення, крапле-струменевим маркіратором (для нанесення номера серії і терміну придатності) і пакувальними автоматами для нанесення вторинного герметичного паковання — багатошарової плівки поліетиленполіамідної, яка гарантує стерильність внутрішнього контейнера.

Нині виробниками гнучких пакетів і препаратів у полімерних контейнерах є фірми —LEGRAND", —LAGERDE" (Франція), —Medical Grade System MGS" (Італія), —Kobusch — Senge-wald", —PLUMAT" (Німеччина), —Luxun International Group" (Китай) та багато інших.

Фармацевтичне підприємство ЗАТ «РЕСТЕР» (м. Іжевськ, РФ) спеціалізується на випуску інфузійних розчинів у полімерних пакованнях. На цьому підприємстві функціонує потужний контейнерний цех, який повністю забезпечує потребу в первинному полімерному пакованні своє підприємство і працює за контрактом з іншими фармацевтичними підприємствами з постачання поліпропіленових контейнерів за доступними цінами. Контейнери виготовляються з поліпропіленової плівки — Propyflex" методом зварювання струмами високої частоти у виробничих приміщеннях класу чистоти С. На поверхню контейнерів методом тиснення наноситься маркування відповідно до НД і товарний знак підприємства-замовника.

До полімерних паковань парентеральних засобів надежить ***шприц-ампула,*** що являє собою тюбик місткістю 1—2 мл з ін'єкційною голкою, захищеною ковпачком.

У виробництві парентеральних розчинів у м'яких пакетах, пластикових пляшках, переднаповнених шприцах і шприц-ампулах використовують принцип —

”, або технологію «*видування — наповнення — герметизація*» (*Form-Fill-Seal*). Це раціональний спосіб пакування розчинів па-рентерального призначення, при якому протягом одного безперервного технологічного циклу відбувається формування первинного паковання з стерильного (або нестерильного) термопластичного грануляту, автоматичне наповнення стерильним розчином, герметизація і нанесення необхідного маркування, поділок, кодових позначень на посудині методом гарячого тиснення.

Технологія «видування — наповнення — герметизація» має значні переваги порівняно з традиційними методами асептичного наповнення попередньо виготовлених і стерилізованих ампул та флаконів. Перш за все, це виключення цілого циклу допоміжних робіт і устаткування з підготовки посудин та закупорювальних засобів до наповнення (миття, сушіння, стерилізація тощо). Цей метод гарантує повну стерильність контейнерів, оскільки перед формуванням паковання гранули полімерного матеріалу, що знаходяться в екструдері протягом кількох хвилин під тиском 19,6— 24,5 кПа і при температурі 160—230 °С, повністю стерилізуються. Такий принцип пакування ПЛЗ практично виключає необхідність проведення остаточної стерилізації продукції у первинному пакованні. Захист паковань від можливих підробок гарантує нанесення маркування на контейнери методом гарячого (рельєфного) тиснення.

Кількість працюючого і обслуговуючого персоналу такого автоматичного комплексу обладнання значно менша, а звільнені виробничі площі можна задіяти для виробництва іншої продукції.

Типовий технологічний процес отримання ПЛЗ у полімерному пакованні включає такі основні стадії:

1) підготовка полімерного матеріалу до переробки;
2) формування деталей і їхня обробка;
3) наповнення і закупорювання посудин;
4) складання деталей у вузли або вироби;
5) стерилізація готових паковань з розчинами (якщо необхідно).

Описані операції здійснюються в умовах одного автоматичного комплексу

устаткування, де локально можна створити асептичні умови (локальна зона чистоти класу А). Стерильність розчину забезпечується послідовним стерильним фільтруванням крізь глибинні і мембранні фільтри з діаметром пор 0,45; 0,30 і 0,2 мкм. Це дозволяє створити умови такої технологічної чистоти, яка забезпечує надійний захист як самого паковання, так і лікарського препарату від мікробного обсіменіння і відповідає сучасним вимогам належної виробничої практики.

Устаткування для технології «видування — наповнення — герметизація», яке використовують у виробництві продуктів, що підлягають стерилізації на завершальній стадії, має встановлюватися в навколишньому середовищі, принаймні, класу чистоти D. Таке ж обладнання, що використовується при асептичному виробництві і має зону типу А з ламінарним потоком повітря, може бути встановленим в навколишньому середовищі, принаймні, класу чистоти С, причому має бути застосована оболонка, відповідна зонам типів А/В.

МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Одна з основних вимог до ПЛЗ — стерильність, яка досягається різними способами.

Під ***стерилізацією*** (знезаражуванням, знепліднюванням) розуміють сукупність фізичних, хімічних і механічних способів звільнення від вегетативних та неактивних форм мікроорганізмів (H. Horn, 1984). Фармакопеї провідних країн світу визначають стерилізацію як процес видалення з об'єкта мікроорганізмів усіх видів, що знаходяться на всіх стадіях розвитку. ДФУ визначає стерилізацію як відсутність життєздатних мікроорганізмів.

Оскільки до виробництва стерильних лікарських форм висувають високі вимоги щодо мікробіологічної чистоти (ступінь надійності стерильних парентеральних препаратів має бути не нижче 10^{-6}), то стерилізації піддаються не лише готовий продукт, а й використовуване устаткування, допоміжні матеріали, фільтри, розчинники, вихідні речовини. Вибір того чи іншого способу стерилізації повинен ґрунтуватися на економічній доцільності та технологічності обробки, включаючи можливість її повної автоматизації. Від правильно підібраного методу стерилізації залежить якість виробленої стерильної продукції.

У більшості випадків стерилізацію продукту переважно проводять у первинних контейнерах (фінішна стерилізація). Якщо неможливо здійснити кінцеву стерилізацію, використовують виробництво препаратів в асептичних умовах із застосуванням стерилізаційної фільтрації. У всіх випадках контейнер і закупорювальні засоби мають забезпечувати збереження стерильності продукту протягом терміну придатності.

У технології лікарських форм промислового виробництва наразі застосовують три групи методів стерилізації: *механічні*, *хімічні*, *фізичні* або їх комбінацію.

Механічні методи стерилізації

Стерилізаційна фільтрація. Мікробні клітини і спори можна розглядати як нерозчинні утворення з дуже малим (1—2 мкм) розміром частинок. Подібно до інших включень, вони можуть бути відокремлені від рідини механічним шляхом — фільтруванням через мікропористі фільтри. Цей метод уключений до ДФУ для стерилізації термолабільних розчинів, що не підлягають фінішній стерилізації та вимагають асептичних умов виробництва.

За механізмом дії мікропористі фільтрувальні перегородки, які використовують для стерилізаційної фільтрації підрозділяють на глибинні і поверхневі (мембранні) з розміром пор не більш 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом затримання мікроорганізмів (ситовим, адсорбційним, інерційним). Через велику товщину таких фільтрів утримуються і частинки меншого розміру, ніж розмір пор фільтрувальної перегородки.

Мембранні фільтри — це тонкі (100—150 мкм) пластини з полімерних матеріалів, що характеризуються ситовим (поверхневим) механізмом затримки мікроорганізмів і сталим розміром пор. Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра, мембрани використовують у поєднанні з передфільтрами, які мають більші пори. При стерилізації великих об'ємів розчинів оптимальне застосування фільтрів обох типів.

Використання глибинних і мембранних фільтрів забезпечує необхідну

чистоту, стерильність і апірогенність розчинів для парентерального застосування.

Стерилізаційна фільтрація має переваги порівняно з методами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів термолабільних речовин вона єдино доступний метод стерилізації. ДФУ рекомендує проводити стерилізаційну фільтрацію безпосередньо перед операцією наповнення контейнерів.

Хімічні методи стерилізації

Ці методи ґрунтуються на високій специфічній (вибірковій) чутливості мікроорганізмів до різних хімічних речовин, що обумовлюється фізико- хімічною структурою їх клітинної оболонки і протоплазми. Механізм антимікробної дії багатьох таких речовин ще недостатньо вивчений. Вважають, що деякі речовини викликають коагуляцію протоплазми клітини, інші —діють як окисники, ряд речовин впливає на осмотичні властивості клітини, багато хімічних чинників викликають загибель мікробіологічної клітини завдяки руйнуванню ферментної системи. Основою будь-якого варіанта хімічної стерилізації є взаємодія бактерицидної речовини з ком- понентами мікробної клітини або спори.

Хімічну стерилізацію умовно поділяють на *стерилізацію розчинами або речовинами* і *стерилізацію газами* (газова стерилізація).

Стерилізація розчинами або речовинами. Стерилізацію розчинами (речовинами) парентеральної продукції, яка серійно випускається, у заводських умовах *не використовують* (*!*), тому що введення в розчин сторонньої БАР небажане через можливу хімічну взаємодію стерилізаційного агента з діючими компонентами, а також через можливі побічні дії цього агента на організм людини. Ще одне принципове обмеження цього методу пов'язане з тим, що практично будь-яка бактерицидна речовина має певну селективність і її ефективність виявляється при високих концентраціях або часто в певних інтервалах pH, неприпустимих для живих організмів. Цей вид стерилізації застосовують для знезараження виробничих приміщень, різної апаратури, трубопроводів та іншого устаткування, використовуваного у виробництві стерильної продукції.

Газова стерилізація. Своєрідною хімічною стерилізацією є метод стерилізації газами. Перевага методу — можливість стерилізації об'єктів у

пластмасовому пакованні (навіть із вторинним), проникній для газів і розчинів з термолабільними речовинами. У герметичну камеру з об'єктом, що стерилізується, вводять стерилізант — суміш етиленоксиду і карбон діоксиду у співвідношенні 9:1. Вуглекислий газ додають у зв'язку з вибухонебезпечністю етиленоксиду. Для стерилізації стерилізант надходить в апарат під тиском до 195 кПа при температурі 43—45 °С. Тривалість сте- рилізації залежить від проникності пакування, товщини шару матеріалу і триває від 4 до 20 год. Потім етиленоксид видаляють продуванням повітрям (азотом) або шляхом вакуумування камери.

Для стерилізації донорського матеріалу, розчинів крово замінників або продуктів, отриманих із крові, широко застосовують стерилізант β- пропиолактон. Також до стерилізаційних газів належать озон, бромометил, глутаровий альдегід та деякі інші гази.

За принципом газової стерилізації працюють стерилізатори фірм “ЕТО” (Італія), “ЕТОХЕNОМ” (Чехія) та ін. При хімічній стерилізації газами гинуть усі вегетативні форми мікроорганізмів і плісеневі гриби.

Головна вада хімічних методів стерилізації — необхідність звільнення простерилізованого об'єкта від залишків стерилізанту і продуктів можливої взаємодії. Широкому розповсюдженню цього методу перешкоджають тривалість стерилізації, висока вартість, можливість побічної дії хімічного агента на обслуговуючий персонал. Проте для деяких лікарських препа- ратів — це єдиний надійний спосіб стерилізації в сучасних умовах.

Використання консервантів.

Додавання антимікробних консервантів умовно можна віднести до методів хімічної стерилізації. Уведення консервантів у розчини проводиться в тих випадках, коли не можна гарантувати збереження стерильності. При цьому можливе зниження температури стерилізації або скорочення часу її проведення.

Механізми дії консервантів на мікроорганізми дуже різні і визначаються їх хімічною будовою. Основним результатом при цьому є порушення життєвих функцій клітини, зокрема інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від ступеня інактивації наступає або загибель клітини, або уповільнення її

життєвих функцій.

Фізичні методи стерилізації

Теплова (термічна) стерилізація. На сьогодні монопольне положення серед можливих методів стерилізації у фармацевтичному виробництві займає теплова стерилізація. Залежно від температурного режиму вона поділяється на стерилізацію:

— парою під тиском (автоклавування);

— текучою парою;

— тиндалізацію;

— сухожарову.

Стерилізація парою під тиском (автоклавування) — це стерилізація

розчинів, стійких до нагрівання, парою під тиском 111 кПа (1,1 атм) при температурі 119—121 °С. У цих умовах гинуть не лише вегетативні, а й спорові мікроорганізми за рахунок коагуляції білка клітини.

Цей традиційний спосіб стерилізації має сьогодні перевагу перед іншими. По-перше, він дає можливість стерилізації препаратів у кінцевому герметичному пакованні, що виключає небезпеку вторинної контамінації.

По-друге, завдяки тривалій практиці використання він забезпечений досить надійною апаратурою. І по-третє, сьогодні він найбільш економічний.

При цьому методі відбувається комбінована дія на мікроорганізми високої температури і вологості, при яких гинуть найстійкіші спори. Коагуляція білкових речовин за цих умов починається при температурі 56 °С.

Стерилізацію парою під тиском проводять у стерилізаторах різної конструкції циліндрової або квадратної форми. Стерилізатори квадратної форми прохідного типу мають двері з обох сторін: через одні відбувається завантаження нестерильної продукції, через інші — вивантаження простерилізованої. Корпус автоклава нагрівається глухою парою, щоб не було її конденсації в робочій камері. Потім у камеру для витіснення повітря подається гостра пара. Відлік часу стерилізації починається з моменту досягнення заданого тиску за манометром.

Стерилізатори оснащені автоматичною контрольною апаратурою, за допомогою якої на контрольній стрічці записується тиск і час стерилізації. Умови стерилізації продукції зазначені в технологічних регламентах або іншій виробничій документації. Імпортні конструкції стерилізаторів дозволяють суміщати в одному технологічному циклі операції стерилізації розчину, перевірку контей- нерів на герметичність, промивку їх і висушування.

Стерилізацію рослинних олій і жирів у промислових умовах здійснюють парою під тиском 101—111 кПа (1,0—1,1 атм) при температурі 119—121 °С протягом 2 год.

Автоклавуванню також піддаються установки для стерилізаційного фільтрування, фільтрувальні перегородки та інші допоміжні матеріали, що використовуються в технологічному процесі виробництва парентеральних лікарських форм. Серед вад методу можна виділити неможливість стерилізації розчинів, що містять термолабільні речовини; небезпеку роботи з парою під тиском; відволожування багатьох матеріалів під час стерилізації і т. ін.

Розчини речовин, термічно малостійкі, іноді піддають ***стерилізації текучою парою*** при 100 °С (без домішок повітря і надлишкового тиску). Насичена пара вбиває лише вегетативні форми мікроорганізмів і за наявності в об'єкті спорових форм цей метод неефективний.

Для термолабільних речовин, а також для розчинів у шприц-ампулах стерилізацію іноді проводять ***методом тиндалізації*** **(*дробної стерилізації*)** Суть методу полягає в триразовому нагріванні розчинів до 40— 60 °С з перервами на добу, протягом якої об'єкти термостатують при температурі 37±1 °С для проростання спорових форм у вегетативні. Цей метод сьогодні використовують украй рідко.

Стерилізація сухим жаром **(*повітряна стерилізація*)**, що проводиться в аеростерилах або інших апаратах цього типу, також високоефективна.

При цьому гинуть усі форми мікроорганізмів завдяки пірогенетичному розкладанню білкових речовин. Однак висока температура нагрівання (160—200 °С), тривалий час дії (1—2 год) і сухе гаряче повітря виявляють руйнівну дію на

об'єкти, що стерилізуються, а отже, обмежують можливості цього способу.

Парентеральні розчини ***не піддають стерилізації сухим жаром*** (***!***), тому що через погану теплопровідність повітря не забезпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації, а тривале прогрівання призводить до розкладання більшості лікарських речовин. Сухим жаром стерилізують деякі термостійкі порошки, олії, скляну тару (ампули, флакони і необхідний посуд), допоміжні матеріали.

Кращі стерилізатори з ламінарним потоком стерильного повітря, нагрітого до необхідної температури, що поліпшує створення рівномірного температурного поля та усуває забруднення як від стінок камери, що обігріваються, так і з повітря, що надходить у момент вивантаження об'єкта.

Радіаційна стерилізація. Променистa енергія згубно діє на клітини живого організму, у тому числі і на різні мікроорганізми. Принцип стерилізаційного ефекту цього випромінювання ґрунтується на спроможності спричинити в живих клітинах при певних дозах поглиненої енергії такі зміни, які неминуче призводять їх до загибелі через порушення метаболічних процесів і коагуляції білка. Джерелом іонізаційних ɣ-випромінювань служать довгоживучі ізотопи $^{60}Co_{27}$, $^{137}Cs_{55}$, прискорювачі електронів прямої дії і лінійні прискорювачі електронів. Для бактерицидного ефекту досить від 15 до 25 кГр, причому верхня межа необхідна для інактивації спорових форм.

Нині накопичений великий досвід застосування цього методу, точно встановлені типові дози випромінювання, необхідні для надійної стерилізації, розроблено радіаційне устаткування для високопродуктивного процесу стерилізації, вирішені питання безпеки роботи установок для обслуговуючого персоналу. Цей метод за економічними показниками перевершує асептичне виготовлення розчинів зі стерильною фільтрацією, але дещо поступається тепловій стерилізації. Однак у майбутньому може наблизитися до неї через неминуче зниження відносної вартості ізотопів як побічного продукту атомної енергетики.

Ультразвукова стерилізація. Проходження ультразвуку (УЗ) у рідкому

середовищі супроводжується перемінними стисками, розрідженнями і великими змінними прискореннями. У рідині утворюються розриви, так звані кавітаційні порожнини. У момент стиснення ці порожнини захлопуються. Надлишковий тиск, створюваний УЗ-хвилею, накладається на постійний гідростатичний і сумарно може складати в бульбашках кілька атмосфер. «Зародками» кавітаційних порожнин можуть бути бульбашки газу, пари в рідині, тверді частинки і місця нерівностей твердої поверхні. Великі імпульсні тиски кавітацій призводять до руйнації цілісності клітинної мембрани мікроорганізмів, спорових утворень та інших частинок. Важливо встановити оптимальні параметри процесу стерилізації, оскільки високі імпульсні тиски можуть призводити до механічного руйнування ампул. Стерилізаційна частота звуку має бути в межах 18—22 кГц.

І хоча цей метод дуже ефективний, він не знайшов широкого застосування через складності апаратурного оснащення і можливі складні хімічні перетворення компонентів розчинів. Питання стабільності компонентів при УЗ-стерилізації мають багато спільного з аналогічними проблемами радіаційної стерилізації. Для підвищення стійкості ліків при ультразвуковій дії необхідно підібрати такі умови стерилізаційної обробки, які забезпечать зниження енергії, що вводиться в систему, на тих частотах ультразвуку, які одночасно зі стерилізацією не призведуть до розкладання компонентів лікарських препаратів.

Найчастіше метод застосовують при виробництві емульсій і суспензій для кращого диспергування речовин у них і одночасно одержання стерильних гетерогенних систем для парентерального застосування.

Стерилізація струмами високої і надвисокої частот. Дотепер немає єдиної точки зору на механізм інактивації мікроорганізмів при ВЧ- і НВЧ- опроміненні. Існує думка про виняткова тепловий механізм дії струмів високої частоти на біологічні об'єкти. Принцип дії високочастотного поля полягає в його активній дії на орієнтацію молекул речовини. Зміна спря- мованості поля викликає зміну орієнтації молекул і поглинання частини енергії поля речовиною. У результаті відбувається швидке нагрівання ре- човини в усіх точках її маси. Менш поширене уявлення про те, що, крім теплових процесів, на загибель мікроорганізмів впливає специфічна дія ВЧ- і НВЧ-випромінювання.

За допомогою НВЧ-енергії можна стерилізувати в розфасованому вигляді готову продукцію: очні мазі, пасти в тубах, лікарські засоби в блістерах, порошки, таблетки, пористі ліофілізовані маси, які не містять гідрофільні рідини. Стерилізація ампульованих розчинів і рідких лікарських форм, закупорених герметично, небажана, тому що в замкнутій посудині виникає надлишок тиску парів випареної рідини, який руйнує її. У результаті наступає розгерметизація у вигляді розтріскування стінок ампул або зриву закупорювального матеріалу.

Метод також не знайшов широкого застосування через складні конструкційні особливості апаратурного обладнання і можливості несприятливої дії швидкого короткочасного нагрівання ін'єкційного розчину.

Стерилізація ультрафіолетовим випромінюванням. Через можливе утворення отруйних продуктів і розкладання біологічно активних компонентів парентеральних розчинів під дією УФ-випромінення ***метод не знайшов*** (***!***) свого застосування для стерилізації препаратів парентерального призначення. Проте він широко використовується для стерилізації порошків, води для ін'єкцій, допоміжних матеріалів, повітряного середовища виробничих приміщень, технологічного устаткування та інших об'єктів.

При стерилізації повітряного середовища виробничих приміщень як джерела УФ-радіації використовують спеціальні лампи БУВ (бактерицидна увіолева), які виготовляють у вигляді трубки зі спеціального увіолевого скла, здатного пропускати УФ-промені, з електродами з довгої вольфрамової спіралі, покритої барій і стронцій гідрокарбонатами. У трубці міститься ртуть і аргон при тискові в кілька сотень паскалів. Джерелом УФ-променів є розряд ртуті, що відбувається між електродами при подачі на них напруги. Випромінювання лампи БУВ має велику бактерицидну дію, тому що максимум випромінювання лампи близький до максимуму бактерицидної дії (254 нм).

Для стерилізації води застосовують *апарати із зануреними і незануреними джерелами УФ-радіації.* В апаратах першого типу джерело УФ- випромінювання (бактерицидна увіолева лампа, покрита кожухом із кварцового скла) міститься всередині водопроводу й обтікається водою. Цей спосіб стерилізації великих об'ємів води для ін'єкцій є найбільш еко- номічним.

У апаратах із незануреними лампами останні поміщаються над поверхнею води, що опромінюється. У зв'язку з тим, що звичайне скло практично непроникне для ультрафіолетових променів, водопровід у місцях опромінювання роблять із кварцового скла, а це значно підвищує вартість апарату. Нині розроблена можливість заміни кварцового скла поліетиле- новим, що вільно пропускає УФ-радіацію.

Як позитивний чинник слід зазначити, що при стерилізації води не відбувається накопичення пероксидних сполук та під дією УФ- випромінення інактивуються деякі пірогенні речовини, що потрапили у воду.

Стерилізація інфрачервоним і лазерним випромінюванням. Електронна стерилізація.

Ці перспективні види стерилізації практично не знаходять сьогодні застосування, хоча можливості для цього є.

Опромінювання парентеральнихводних систем інфрачервоним (ІЧ) випромінюванням на ділянці поглинання води (= 2,7 мкм) може бути ефективним засобом її нагрівання і тим самим, по суті, ще одним варіантом теплової стерилізації. Наявність досить потужних джерел ІЧ-випромінення дозволяє сподіватися на можливість створення устаткування для високопродуктивної технології. Перевагою цього методу перед традиційним автоклавуванням може вважатися можливість відмови від небезпечної в обслуговуванні і нетехнологічної перегрітої пари. Метод добре зарекомендував себе для стерилізації скляної первинної тари.небезпечної в обслуговуванні і нетехнологічної перегрітої пари. Метод добре зарекомендував себе для стерилізації скляної первинної тари.

Принципово можливі способи стерилізації із застосуванням лазерного і електронного випромінювання. При цьому можна досягти високої ефективності стерилізації як шляхом інтенсивного нагрівання внаслідок поглинання потужного випромінювання у воді, так і за рахунок селективного поглинання випромінювання макромолекулами мікроорганізмів у багатоквантових процесах. При електронному опромінюванні продукція переміщається через безперервний або пульсаційний пучок високоенергетичних електронів (- випромінювання), який проходить через траєкторію руху продукції. Проте вичерпних досліджень стосовно якоїсь

конкретної системи, сукупність яких дала б підставу для створення промислового устаткування такими методами стерилізації, поки що не проведено.

іологічні індикатори. Це стандартизовані препарати певних мікроорганізмів, які використовуються для оцінки ефективності стерилізації. Вони являють собою популяцію спор бактерій, нанесених на інертний носій. Індикатори рекомендується розміщувати в зонах, найменш доступних для стерилізаційного агента. Ці зони визначають емпірично або на підставі попередніх фізичних вимірювань, якщо такі можливі. Після завершення дії стерилізаційного агента носій спор переносять у живильне середовище, дотримуючись правил асептики. Якщо після інкубації спостерігається ріст простерилізованих еталонних мікроорганізмів, це свідчить про неякісно проведену процедуру стерилізації.

ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ

Виробництво багатьох парентеральних лікарських засобів вимагає створення спеціальних асептичних умов. Поняття «*асептика*» включає комплекс заходів, які дозволяють звести до мінімуму можливість потрапляння мікроорганізмів або механічних включень у лікарські препарати на всіх етапах технологічного процесу. Створення асептичних умов — нерозривний ланцюг обов'язкових заходів, які доповнюють один одного. Помилка, допущена на одному етапі, може звести нанівець усю виконану роботу.

Для забезпечення асептичних умов необхідно враховувати джерела мікробної контамінації препаратів. До них, як зазначалося раніше, належать виробничі приміщення, вентиляційне повітря, що подається, допоміжні матеріали, лікарські речовини, розчинники, використовуване устаткування, а також працюючий персонал і недотримання ним виробничої дисципліни.

Асептичні умови виробництва стерильних препаратів забезпечуються у виробничих зонах з класом чистоти А і навколишнім її середовищем класу В. Клас чистоти А призначений для виробництва продукції, коли ризик забруднення має повністю виключатися, такі препарати надалі не піддаються стерилізації у кінцевому пакованні. Рівень контамінації має бути менше 0,1 % з довірчою

вірогідністю 95 %.

Валідація технологічного процесу, що проводиться в асептичних умовах, повинна включати моделювання процесу із використанням живильних середовищ. Контрольне моделювання процесу має якомога повніше імітувати його рутинне ведення в асептичних умовах і включати всі подальші критичні стадії виробничого процесу. Моделювання технологічного процесу необхідно повторювати через установлені проміжки часу, а також після будь-якої істотної зміни в устаткуванні або процесі.За асептичних умов можуть здійснюватися такі операції виробничого процесу, як розкриття посудин зі стерильною сировиною, матеріалами, стерильною первинною тарою і закупорювальними засобами; змішування або розчинення інгредієнтів; стерильна фільтрація розчину крізь стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм (або менше); наповнення і герметизація.

Приготування ін’єкційних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації.

Дотримання всіх умов асептики особливо важливе при виробництві лікарських препаратів для парентерального застосування, що не підлягають стерилізації в кінцевому пакованні. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчинів з термолабільних речовин (барбамілу, адреналін гідрохлориду, еуфіліну, аміназину, дипразину, гексаметилентетраміну, антибіотиків або інших препаратів мікробіологічного походження, ферментів і гормонів, препаратів, які одержують з людської крові або плазми, тощо).

Розчини ***гексаметилентетраміну*** при звичайній температурі порівняно стійкі і мають бактерицидну дію. При підвищенні ж температури відбувається гідроліз гексаметилентетраміну з утворенням формальдегіду та амоніаку, тому приготування його 40 %-вого розчину проводять в асептичних умовах (клас чистоти А) без теплової стерилізації. Лікарська речовина, яка використовується для приготування ін'єкційного розчину, має бути вищої якості, ніж фармакопейна. Вона не повинна містити амінів, солей амонію і параформу.

Водні розчини ***аміназину*** і ***дипразину*** легко окиснюються навіть при короткочасній дії світла з утворенням червонозабарвлених продуктів розкладання.

Для одержання стабільних препаратів додають антиоксиданти і натрій хлорид — для ізотонування розчинів. Виготовляють у строго асептичних умовах без проведення теплової стерилізації.

Важливе значення в технології приготування ін'єкційних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації, відіграє процес фільтрування крізь бактерійні фільтри, при якому мікроорганізми видаляються з розчину, тим самим забезпечується його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів. Препарати, які готують в асептичних умовах, можуть містити антимікробні консерванти у відповідних концентраціях. Уся сировина, що надходить, розчинники, матеріали, первинна тара мають бути заздалегідь простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна бути мінімальною.

Ліофілізовані форми парентерального призначення. Нині розширюється виробництво ліофілізованих препаратів.

Кіофілізація (***холодна сублімація***) — один з ефективних шляхів підвищення стабільності малостійких і термолабільних ЛР, таких як антибіотики, ферменти, гормони та інші біологічно активні рідини. Для деяких препаратів це єдино можливий метод одержання. При висушуванні методом сублімації створюються умови, за яких речовини зазнають мінімальних хімічних перетворень, тим самим зменшується кількість дестабілізаційних чинників і підвищується стабільність і якість препарату. Ліофілізовані препарати являють собою пористі порошки, що містять незначну кількість води і поміщені в стерильні контейнери. Ін'єкційні розчини ліофілізованих речовин готують безпосередньо біля ліжка хворого за допомогою стерильного розчинника, який додається в пакованні. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини ліофілізовані речовини швидко утворюють вільний від механічних включень розчин, який має відповідати вимогам, висунутим до ПЛЗ.

Процес ліофілізації проводять в асептичних умовах і розділяють на чотири етапи:

- підготування матеріалу до сублімації (наповнення водними розчинами ампул, флаконів, балок-форм і т. ін.);

- заморожування підготовленого матеріалу;
- власне сублімаційне висушування;
- обробка ліофілізованого продукту (закупорювання флаконів, герметизація ампул або подальше розподілення ліофілізату).

Матеріал, призначений для сублімаційного висушування, після наповнення контейнерів в асептичних умовах заморожують так, щоб утворилася максимально можлива поверхня при максимальній товщині шару 1 см. Температура заморожування залежить від виду висушуваного матеріалу і може коливатися від –20 до –60 °С. Заморожений матеріал разом з контейнерами поміщають у камеру сублімації, яка герметично закривається. У камері створюють вакуум у межах 0,133—13,33 Па та одночасно підводять тепло. Ці умови ідеальні для сублімації водяної пари без підвищення температури висушуваного матеріалу і без переходу пари в рідкий стан.

1935 рік вважається початком промислового використання цього методу у світовій практиці. Раніше спосіб сублімаційного висушування був запатентований 1921 року Лаппа Страженецьким, хоча активне застосування методу почалося з 60—70-х років минулого століття. Тоді ж були розроблені апарати сублімаційні КС-30 (пізніше моделі LZ-9, LZ-45) підприємства «Фригера» (колишня Чехословаччина), серія устано- вок ТГ-5, ТГ-15, ТГ-50 фірми «Хохвакум» (колишня НДР), устаткування фірм «Юзифруа» (Франція), «Лейбольд» (Німеччина), «Едвардз», «Брізіо Базі» (Італія). Нині устаткування для ліофільного сушіння постачається багатьма фірмами, серед яких —Secfroid" (Швейцарія), — Martin Christ" (Німеччина), — Luxun International Group" (Китай) та ін.

Сублімаційні установки складаються з охолоджувального агрегата, вакуумного насоса, сублімаційної камери (субліматора), конденсатора, системи нагрівання, системи управління і реєстрації процесу. Відтоді як ліофілізація стала промисловим виробничим процесом, увага розробників устаткування приділяється насамперед економічності виробництва, підвищенню продуктивності обладнання і розширенню можливості використання цього методу для одержання високоякісних лікарських препа- ратів.

Новітні конструкції ліофільних сушарок більш продуктивні, мають автоматичне завантаження і розвантаження продукту, а звичайна система охолодження замінена охолоджуванням рідким азотом. Такі сушарки виготовляють компанії —Tofflon" (Китай), — Martin Christ" (Німеччина), — Kyowa Vacuum

Емульсії і суспензії для ін'єкцій.

Зараз у медичній практиці використовують значну кількість суспензій та емульсій для парентерального введення. Суспензії для ін'єкцій вводять підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньосуглобно (інтрасиновіально), вони мають пролонгуючу дію ЛР. Номенклатура суспензій досить широка: суспензії гідрокортизон аце- тату 2,5 %-вого, цинк-кортикотропін, різноманітні суспензії інсуліну тощо. Емульсії здебільшого представлені жировими емульсіями для парентерального живлення, які будуть розглянуті в наступних розділах.

Технологічний процес одержання суспензій та емульсій для ін'єкцій суттєво не відрізняється від загальної технологічної схеми виробництва інших ПЛЗ, але має свої особливості. Суспензії готують в асептичних умовах диспергуванням стерильної лікарської речовини в стерильному профільтрованому розчиннику. Для поліпшення якості одержуваної продукції в деяких випадках використовують ультразвукову дію, що сприяє додатковому здрібненню і диспергуванню лікарської речовини в розчин- нику, а з іншого боку, надає лікарській формі стерильності. У цих умовах розмір частинок зменшується до 1—3 мкм, і такі суспензії та емульсії тео- ретично можуть бути придатними для введення навіть у кров'яне русло. Для підвищення стабільності в технології виробництва суспензій та емульсій використовують співрозчинники, стабілізатори, емульгатори та консерванти.

Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, який має швидко диспергувати при струшуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилася, має бути достатньо стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення

лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. На які типи забруднення поділяють парентеральні ЛЗ?
2. Що таке фільтрування ?
3. Вкажить види фільтрувань у виробництві парентеральних розчинів.
4. Які види тканин використовують у глибинних фільтрах ?
5. Що таке мембранне фільтрування ?
6. Що ви розумієте під стерилізаційною фільтрацією?
7. Які стадії наповнення і герметизації первинного паковання ?
8. Яке обладнання використовують для герметизації контейнерів ?
9. Що таке комплексна автоматична лінія ампулювання ?
10. Що являють собою гнучкі (м'які) контейнери ?
11. Які ви знаете методи стерилізації ?
12. Яких умов вимагає виробництво парентеральних лікарських засобів?
13. Яким способом вводять суспензії для ін'єкцій ?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як характеризуються принципи фільтрування ?
2. Як використовують гнучкі (м'які) контейнери?
3. Для чого використовують методи стерилізації?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.

- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 4

Тема: Промислове виробництво очних лікарських форм. Технологія виготовлення очних крапель, примочок, спреїв, м'яких лікарських засобів, вставок. Вушні лікарські форми.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними.

Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику очних лікарських форм та вимоги до них. Ознайомтись з перспективами розвитку лікарських забобів в офтальмології.

Основні поняття:

очні лікарські засоби — це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок.

Очні краплі — найбільш розповсюджена лікарська форма в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та олійні розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око.

Очні суспензії — найтонші суспензії порошків ЛР у водному або олійному дисперсійному середовищі.

Очні примочки — це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей.

Очні спреї — це дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить розчини для в вприскування в око.

План і організаційна структура лекції:

№ № п.п.	**Основні етапи лекції та їх зміст.**	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
1	**2**	**3**	**4**	**5**
I 1. 2. II 3. 	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. План: 1.Очні лікарські форми. 2.Класифікація лікарських форм та вимоги до них. 3. Очні краплі 4. Очні суспензії	I II III	 Лекція комбінова Слайди	 1% 2% 90%

	5. Проблеми виробництва очних крапель. 6. Очні примочки 7. Очні спреї 8. Очні м'які лікарські засоби 9. Очні мазі 10. Очні вставки 11. Контроль якості очних лікарськиї форм. 12.Перспективи розвитку лікарських засобів для			
III 4.	застосування в офтальмології. Вушні лікарські форми.		Список літератури, питання, завдання.	2%
5.	*Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.			3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції.

1.Очні лікарські форми

2.Класифікація лікарських форм та вимоги до них.

2.1 Очні лікарські засоби.

2.2Принципи стерильності та стабільності

2.3 Принципи ізотонічності та ізогідричночті

2.4 Принцип пролонгування дії

3. Очні краплі

4. Очні суспензії

5. Проблеми виробництва очних крапель.

6. Очні примочки

7. Очні спреї

8. Очні м’які лікарські засоби

9. Очні мазі

10. Очні вставки

10.1 Сучасна класифікація очних вставок .

10.2 Розчинні очні вставки на основі натурального полімеру

10.3 Нерозчинні офтальмологічні вставки.

10.4 Дифузійні офтальмологічні вставки.

10.5 Осмотичні офтальмологічні вставки.

10.6 Біорозчинні офтальмологічні вставки

10.7 Мінімси

10.8 Очні плівки

11. Контроль якості очних лікарськиї форм.

12.Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування в офтальмології.

Вушні лікарські форми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Очні лікарські форми

Серед різноманітного асортименту лікувальних засобів, які використовує сучасна медицина, лікарські форми для очей посідають особливе місце, а їх виробництво — предмет окремого розділу фармацевтичної технології. Це пояснюється як унікальними особливостями органа зору людини (своєрідність будови і властивостей), так і специфічними механізма- ми всмоктування, розподілення та взаємодії лікарських речовин з різними тканинами та рідинами ока.

Уразливість очних тканин, велика кількість захворювань органів зору людини

(абсцеси повіки та очної ямки, аніома, блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших захворювань), соціальна складова (виняткова роль ока в забезпеченні працездатності та якості життя) зумовили необхідність створення та постійного вдосконалювання препаратів, які застосовують в офтальмологічній практиці.

Не менш важливе завдання — створення простого, зручного, естетич- ного, інформативного та економічно-рентабельного паковання очних ЛЗ, яке дозволить упродовж тривалого часу зберігати їх у стерильному та хімічно незмінному стані, а в момент використання забезпечувати швидкість і простоту введення препарату.

КЛАСИФІКАЦІЯ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА ВИМОГИ ДО НИХ

Відповідно до визначення ДФУ ***очні лікарські засоби*** — це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифікують таким чином:

- очні краплі;
- очні примочки;
- очні спреї;
- очні м'які лікарські засоби;
- очні вставки.

Крім того, до них також належать**: *офтальмологічні ін'єкції*; *мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки*; *рідини для обробки контактних лінз.***

Нині вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних країн, ДФУ не роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парентеральними препаратами. І ті та інші повинні бути максимально звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей мають бути: стерильні, стабільні, ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точне дозування ЛР, не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію,

бути зручними в застосуванні.

Принцип стерильності та стабільності. Необхідність виготовлення очних лікарських форм у асептичних умовах зумовлюється тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. За нормальних умов слізна рідина містить особливу антибіотичну речовину — лізоцим (за сучасною класифікацією ферментів має назву «мурамідаза»), який здатний до лізису мікроорганізмів, що потрапляють на кон'юнктиву. У більшості захворювань очей кількість лізоциму в слізній рідині знижується, у результаті чого око стає недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів, тому застосування нестерильних ліків може призвести до важких наслідків, іноді навіть до втрати зору.

Мікробна контамінація неприпустима не лише з санітарно-гігієнічної точки зору, а й з позиції збереження хімічної стабільності ліків, оскільки обсіменіння мікроорганізмами прискорює розкладання лікарських препаратів під дією бактеріальних ферментів і призводить до їх псування внаслідок різноманітних реакцій (окиснення, відновлення, полімеризації тощо). У зв'язку з цим умови проведення технологічного процесу виробництва очних лікарських засобів та всі підготовчі операції мають бути такими, як і під час приготування інших стерильних лікарських препаратів. Сучасні вимоги до виробництва стерильної продукції з урахуванням правил Належної виробничої практики наведені в главі 14.

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні очних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, гелі, суспензії тощо). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції і коалесценції. Дотримання правил асептики — єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці термолабільні речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованому розчиннику або в основі для мазі в стерильному реакторі, додаючи за необхідності консерванти і стабілізатори. Для гарантування стерильності деякі розчини фільтрують крізь фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних зонах (модулях, боксах тощо), де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речовини, готують у виробничих приміщеннях класу С або D з обов'язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіаційною) у кінцевому пакованні.

Додавання консервантів проводиться в тому разі, коли не можна гаран- тувати збереження стерильності під час застосування лікарської форми або тоді, коли запобігти мікробній контамінації іншими засобами немож ливо. Але вибір консерванту має бути науково обґрунтованим і валідованим, щоб не завдати шкоди хворому та забезпечити високу якість препарату.

Принципи ізотонічності та ізогідричності. Ізотонічність — необхідна умова приготування ЛФ для лікування очей. Відомо, що як гіпертонічні, так і гіпотонічні розчини погано переносяться хворими. В обох випадках ці явища супроводжуються сильним відчуттям болю, тому зрозуміло важливе технологічне завдання — виготовлення очних препаратів, осмотичний тиск яких відповідав би осмотичному тискові слізної рідини, який у нормі дорівнює приблизно 730 кПа.

Способи визначення і розрахунку ізотонічної концентрації, а також осмолярності (осмоляльності) розчинів наведено в главі 14 підручника. Не спричиняють болю на здорове око розчини з осмолярністю, еквівалентною концентраціям натрій хлориду в інтервалі 0,6—2,0 %, що відповідає 220—680 мОсмоль/л.

Велике значення при застосуванні очних ЛФ має показник pH розчину. Середнє значення pH слізної рідини — 7,4. Офтальмологічні засоби з таким значенням pH найбільш сприятливі з огляду на сприйманість організмом. Однак відносно комфортні також препарати, що мають pH від 5,8 до 9,0. Очні засоби з іншими значеннями pH спричиняють сильну сльозотечу, відчуття печії, різі. Для регулювання значення pH очних крапель застосовують буферні розчинники (фосфатні, боратно-ацетатні, цитратно-фосфатні і т. ін.), прагнучи при цьому забезпечити як терапевтичний ефект, так і добру сприйманість крапель при інстиляціях.

Принцип пролонгування дії. Біологічна доступність очних ЛЗ знач- ною мірою залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в

передрогівковій ділянці ока. Збільшення тривалості дії АФІ дозволяє зменшити дозу та частоту вживання лікарського засобу, нерідко нейтралізувати побічну дію. Пролонгування дії ЛР має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Серед *способів пролонгування* виділяють: використання в'язких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімерних речовин або розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

ОЧНІ КРАПЛІ

Очні краплі — найбільш розповсюджена лікарська форма в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та олійні розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око. Інстилювання проводиться крапельним способом на рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення стабільності очних крапель їх можуть випускати в сухій, стерильній формі, яка безпосередньо перед використанням розчиняється або суспендується в запропонованій стерильній рідині.

Очні краплі — найпростіша форма введення ЛР при діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань очей. Інстиляції розчинів очних крапель нескладні і їх легко здійснюють самі хворі.

Як розчинники для очних крапель застосовують воду високоочищену або для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикову, мигдалеву і т. ін.), вазелінове масло. Широко використовують буферні розчинники для збільшення стійкості та терапевтичної активності лікарських речовин, а також зменшення подразнювальної дії очних крапель.

Основні вимоги, що ставляться до якості очних крапель, — стерильність, певна величина pH і осмотичного тиску, кількісний вміст АФІ, відсутність механічних включень, в'язкість, прозорість, відсутність токсичної і

подразнювальної дії — описані в усіх провідних фармакопеях світу.

Необхідна умова для виробництва очних крапель — стабільність, оскільки багатосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності препаратів були досить тривалими. Основні причини нестабільності водних очних крапель: гідроліз ЛР, їх окиснення і забруднення розчинів мікроорганізмами. До стабілізаційних чинників належать: введення стабілізаторів (кислота борна, натрій гідроксид або гідрокарбонат, натрій тетраборат, натрій цитрат), буферних розчинів, антиоксидантів (натрій сульфіт і метабісульфіт), консервантів.

До недоліків очних крапель відносять те, що при введенні їх у кон'юнктивальний мішок ЛР швидко вимивається слізною рідиною і як результат — значна частина препарату втрачається і не виявляє лікувальної дії. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту потрібно доводити кількість інстиляцій до 5—8 у день, а іноді й більше. Унаслідок цього часто розвивається стійкість мікрофлори ока до введених антибіотиків і сульфаніламідних препаратів; іноді спостерігаються алергічні реакції.

З метою продовження дії ЛР в очних краплях робилися спроби збільшити в'язкість розчинів застосуванням натуральних олій (стерильної персикової, мигдальної), але значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. До їх вад відносять утворення жирової плівки, неповне вивільнення речовин, підвищену сльозотечу. Рекомендована в'язкість очних крапель має перебувати в межах 15—30 мПа•с при 37 °С, а коефіцієнт заломлення — 1,334—1,338.

Віднедавна з метою пролонгування дії очних крапель використовують

біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження — полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС), поліакриламід та інші матеріали. Широкого використання набули водні розчини метилцелюлози (МЦ) в концентрації 0,5—2 %, що мають високу в'язкість і коефіцієнт заломлення (1,336), близький до аналогічного коефіцієнта у води (1,334), що має суттєве значення для забезпечення нормального зору. Однак МЦ затримує процеси регенерації епітелію рогівки, а в деяких випадках спричиняє подразнення тканин ока, у зв'язку з чим окреслилася тенденція до скорочення виробництва очних крапель з використанням

МЦ. Для пролонгування дії очних крапель використовують й інші похідні целюлози — карбоксиметилцелюлозу, а також її сіль натрій-КМЦ, метилоксипропілцелюлозу, які добре розчиняються у воді та легко змішуються зі слізною рідиною.

Для підвищення в'язкості водних очних крапель використовують 1,5 %-вий ПВС. Він не подразнює слизової оболонки ока, не порушує цілісність епітелію рогівки і прискорює епітелізацію еродованої рогівки, а також сприяє загоєнню виразок і опіків рогівки. Розчини ПВС можна вводити у відкриту очну рану. ПВС сумісний з більшістю ЛР і консервантів. В'язкість його розчинів нижча, ніж у похідних целюлози, що позитивно впливає на око, оскільки на його поверхні утворюється більш тонка плівка, яка не заважає нормальному зору.

Застосування ПВП і ПВС викликає деяке зниження поверхневого натягу и забезпечує більш тривалий контакт розчинених у них речовин з тканинами ока. Щоб лікарський розчин рівномірно розподілявся рогівкою, його поверхневий натяг має бути близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає 46,29 мН/м.

Необхідна умова для крапель — відсутність вегетативних і спорових форм життєздатної флори, оскільки слизова оболонка ока легко інфікується. Стерильності очних крапель легко досягти дотриманням правил асептики під час приготування, а також стерилізацією. Стерильності очних крапель можна досягти, застосовуючи методи теплової, хімічної або радіаційної обробки, часто в поєднанні зі стерилізаційною фільтрацією.

Імовірність мікробного забруднення очних лікарських форм у значній мірі зростає при багаторазовому їх використанні, що вимагає частого розкриття пакування і відмірювання розчину піпеткою. Уже при відкритті флакона та першому застосуванні краплі обсіменяються мікрофлорою. У зв'язку з цим поряд з термічною обробкою і стерилізаційною фільтрацією до їх складу вводять консерванти, що мають бактерицидну або бактеріостатичну дію.

Як консерванти для очних крапель використовують: спирт фенілетило- вий (0,3—0,5 %), бензиловий (0,9 %), ніпагін (0,025—0,05 %), ніпазол (0,03—0,08 %) та їхню суміш (0,18 і 0,2 % відповідно), кислоту сорбінову (0,05—0,2 %), левоміцетин

солі четвертних амонієвих сполук —бензалконій хлорид, етоній хлорид, цетилпіридиній хлорид, хлорогексидин (у концентраціях 0,005—0,01 %), мертіолат

При вивченні консервантів було встановлено, що багато з них подразливо діють на очі. Тому в кожному конкретному випадку слід не лише враховувати сумісність консерванту з АФІ, а й можливість використовування його при тому або іншому патологічному процесі органу зору.Запобігти мікробному обсіменінню лікарських препаратів без застосування консервантів можна лише завдяки використанню одноразових паковань, характеристика яких і особливості технології виробництва будуть наведені далі. Технологія виготовлення очних крапель практично повністю повторює загальну технологію виробництва парентеральних розчинів у флаконах.

Очні суспензії — найтонші суспензії порошків ЛР у водному або олійному дисперсійному середовищі. Одержують їх *дисперсійним способом*, коли суспензія утворюється внаслідок поступового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної речовини (тобто її подрібнювання), або *конденсаційним способом*, коли утворення суспензії має місце внаслідок збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше перебував в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дисперсності. У разі подолання седиментаційної нестійкості суспензій і збереження в них тонких частинок одержані препарати не відчуваються пацієнтом і мають такий же терапевтичний ефект, що і очні краплі.

Останнім часом у промислових умовах для отримання офтальмологічних суспензій застосовують *ультразвуковий метод* диспергування компонентів, при якому величина частинок, що утворилися, може досягати 3—10 мкм, а ультразвукове озвучування приводить до стерильності лікарської форми. Для підвищення стабільності при виробництві суспензій використовують співрозчинники, стабілізатори, консерванти.

Іноді для приготування очних крапель і примочок з нестабільних речовин використовують ***стерильні порошки***, які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед застосуванням. У цьому випадку порошки мають легко і без залишку розчинятися у відповідному розчиннику, не містити подразнювальних або

травмуючих очі компонентів, а отриманий розчин повинен відповідати всім вимогам, що висуваються до очних крапель. Здебільшого таку лікарську форму одержують на заводах в асептичних умовах і пакують в стерильні флакони з контролем розкриття.

Проблеми виробництва очних крапель в оптимальному пакуванні.

Проблема пакування офтальмологічних препаратів потребує постійної уваги у зв'язку з тим, що нераціональний її вибір, незручність використання, вплив матеріалу первинної тари на препарат може призвести до зниження якості засобу та значних втрат лікарських речовин і матеріалів.

Первинне паковання має гарантувати неможливість інфікування очних крапель і ока при багаторазовому використанні препарату, а його конструкція повинна виключати можливість занурення очної піпетки в розчин, застосування якої призводить до забруднення розчину.

Рисунок 15.1. Загальний вигляд пластмасової пробки-піпетки

Дослідження вчених і виробників виділили два основні напрями в технології виробництва очних крапель, які зумовлені видом паковання.

Поширеним видом первинного паковання очних крапель є флакон скляний місткістю 5—10 мл, закупорений гумовою пробкою і металевим ковпачком, з прикладеним до нього спеціальним дозувальним пристроєм (рис. 15.1). Після розкриття флакона хворий самостійно фіксує полімерну крапельницю.

Певним успіхом користуються флакони, забезпечені гвинтовими піпетками з центральним або примусовим краплеутворювачем, але вони також мають деякі вади. Так, виникає небезпека, що піпетки можуть стикатися з поверхнею забруднених предметів й інфікувати розчин; діти легко можуть розкрити флакон; скляний флакон може піддаватися процесу вилужування, а значний об'єм вмісту

флакона не можна використати упродовж 3—5 днів, що призводить до нераціонального використання ЛР або мікробної контамінації розчину. Гумові пробки також можуть являти певний ризик через можливу міграцію компонентів складу гуми в розчин очних препаратів до початку їх використання. Більш докладно про види первинної тари для очних крапель наведено в главі 2 підручника.

Технологія виробництва очних крапель у скляних флаконах складається з таких основних стадій і операцій:

- підготовка виробництва (підготовка виробничих приміщень, повітря,
- обладнання, персоналу і спецодягу та інші заходи); підготовка первинної тари та закупорювальних засобів;

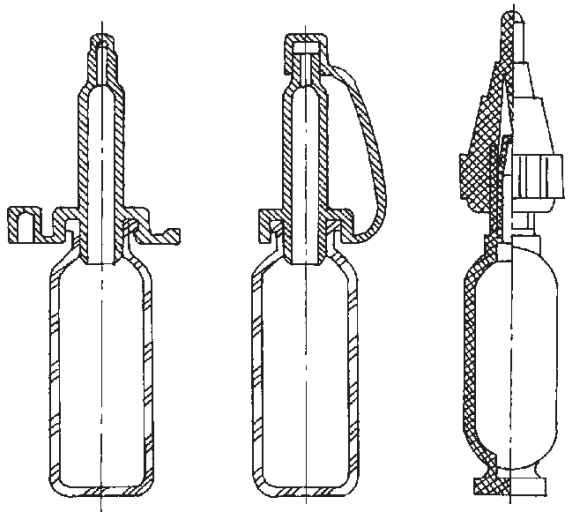
  приготування розчину (у разі потреби стабілізація, ізотонування або введення консервантів) і його стерилізаційна фільтрація;
- наповнення флаконів та їхня герметизація;
- термічна стерилізація флаконів з розчином;
- маркування флаконів; пакування готової продукції.

За такою технологією працює обладнання зарубіжних фірм Німеччини (група «Бош», «Рота»), Індії («Клейндзайдс», «Форчун»), Італії («Фармомак»), Росії (фірми «ВІПС-мед», НПФ «Сакта») та інші, які випускають автоматичні технологічні лінії, що забезпечують увесь комплекс операцій з підготовки склотари, пробок і ковпачків, розливання розчинів, закупорювання флаконів і подальшого їх пакування в групове паковання. Монтаж такого обладнання має проводитися в чистих приміщеннях певних класів чистоти. Використання автоматичних ліній гарантує високу якість отриманого продукту, стерильність, практично повну автоматизацію процесів, мінімальну участь персоналу тощо.

Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися другий напрям виробництва очних розчинів — у полімерних контейнерах. Полімерне паковання дозволяє ще на стадіях виробництва ізолювати ЛР від дії шкідливих чинників навколишнього середовища і надійно забезпечити її стерильність та стабільність та донести ЛФ безпосередньо до застосування без порушення її герметичності. Полімерні контейнери для очних лікарських засобів (тюбик- або флакон-

крапельниці) виготовляються з одного або кількох полімерів, які не містять шкідливих для організму речовин, що можуть екстрагуватися з них рідинами.

Тюбик-крапельниця являє собою поліетиленовий контейнер місткістю найчастіше 1,5±0,15 мл для пакування, транспортування, стерильного зберігання й інстиляції водних розчинів ліків для очей (рис. 15.2). Вона складається з корпуса, що герметизується в асептичних умовах після за- повнення стерильним розчином, і захисного ковпачка з проколювальним пристроєм.



Види тюбик-крапельниці

Нині в Україні на деяких фармацевтичних заводах застосовують ***технологію*** офтальмологічних препаратів у полімерному пакованні. Обладнання для цієї технології являє собою складне устаткування спеціальної конструкції, в якому протягом одного безперервного технологічного циклу з термопластичного грануляту формуються контейнери, наповнюються і потім герметизуються в рамках одного автоматичного комплексу.

Упровадження цієї технології у виробництво офтальмологічних препаратів у полімерному пакованні різної конфігурації гарантує повну стерильність продукції і відповідає сучасним вимогам GMP. За цією технологією виготовляють очні краплі практично всі іноземні виробники.

Використання вказаної технології дозволяє:

✦ виключити трудомістку стадію підготовки (миття, сушіння або стерилізацію) первинної тари і закупорювальних засобів;

✦ виготовляти корпуси з одночасним наповненням їх стерильним розчином у зоні класу А в межах одного комплексу обладнання з навколишнім середовищем не нижче за клас С;

✦ мінімізувати час між приготуванням розчину, наповненням і герметизацією корпуса (1—2 с), що приводить до підвищення стабільності і якості препарату;

✦ виключити термічну стерилізацію як дестабілізаційний чинник;

✦ здійснювати маркування первинного пакування методом рельєфного тиснення безпосередньо при видуванні корпуса за рахунок використання прес-форм, оснащених маркувальними вставками;

✦ значно знизити собівартість препарату, оскільки вартість полімерного пакування значно нижча за скляне;

✦ виключити можливість фальсифікації препарату завдяки оригінальному маркуванню на корпусі полімерного пакування.

Загальна технологія виробництва очних розчинів у полімерних флаконах або тюбик-крапельницях складається з таких стадій:

- формування захисних ковпачків (кришок);
- виготовлення полімерних стерильних корпусів;
- приготування розчину та його стерилізаційна фільтрація;
- наповнення корпусів та їхня герметизація;
- маркування корпусів крапельниці (флаконів);
- складання корпусів та ковпачків (кришок);
- пакування готової продукції.

Отримані тюбик- або флакони-крапельниці з розчином піддають візуальному контролю на відсутність механічних включень та проводять вибіркову перевірку за всіма показниками — 5 % контейнерів від кожної серії. Полімерні паковання поміщають в одномісні футляри або фольгу, по 5—10 штук у картонні пачки або в контурну поліхлорвінілову плівку.

ОЧНІ ПРИМОЧКИ

Очні примочки — це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Вони мають відповідати всім вимогам, що висуваються до очних лікарських форм. Очні примочки, що використовують при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для однодозового використання.

Водні розчини очних примочок, що випускаються в багатодозових контейнерах, повинні містити антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли сам препарат виявляє достатню антимікробну дію. Вибрані консерванти мають бути сумісні з іншими інгредієнтами препарату і зберігати ефективність протягом всього періоду застосування очних примочок. Багатодозовий контейнер може містити не більше 200 мл розчину очної примочки і використовується в стаціонарних медичних установах.

Очні примочки можуть містити допоміжні речовини для забезпечення ізотонування, в'язкості, створення або підтримання необхідного значення pH, збільшення розчинності діючих речовин, стабілізації препарату. Ці речовини в концентраціях, що використовуються, не повинні негативно впливати на ефективність лікарського засобу і виявляти місцеву подразливу дії.

До цієї ж групи очних лікарських засобів слід віднести ***рідини для обробки контактних лінз***. Це стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, що застосовують для досліджень ока.

Технологія виробництва очних примочок і рідин для обробки лінз аналогічна виробництву очних крапель у флаконах.

ОЧНІ СПРЕЇ

Віднедавна за кордоном з'явилася нова лікарська форма для лікування офтальмологічних захворювань — очні спреї.

Очні спреї — це дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить розчини для в прискування в око. Розчини для вприскування мають бути щадними, зручними та гігієнічно бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки наносяться на око безконтактним способом.

Для ***дозувальних аерозолів*** невеликого об'єму (20—50 мл) як носій застосовуються азот і азот діоксид. Щоб точно дозований викид вмісту потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту повинен бути не вищим 210 кПа при 20 °С. Стерильність такої ЛФ досягається складніше, ніж інших лікарських форм для очей. Як консерванти не повинні застосовувати- ся четвертинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення при розпиленні.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке всмоктування лікарської речовини. Застосування спреїв і аерозолів безболісне, а завдяки високій дисперсності частинок їх використання дозволяє значно підвищувати терапевтичну ефективність ліків.

Технологія виробництва очних спреїв та аерозолів аналогічна технології виготовлення препаратів, що знаходяться під тиском (глава 13 цього підручника).

ОЧНІ М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Очні м'які лікарські засоби — це однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву ока. Вони можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених чи диспергованих у придатній основі. До очних м'яких лікарських засобів належать і мазі для повік, які застосовуються для змазування зовнішньої поверхні або країв очної повіки.

Очні мазі мають відповідати таким показникам якості: стерильність, відсутність подразливої дії, необхідна терапевтична дія, стабільність, однорідний розподіл ЛР або її розчину в мазі, м'якість консистенції, швидке утворення найтоншої плівки на очному яблуці, добрий контакт з оком і відсутність злипання повік. pH мазі повинен відповідати pH слізної рідини, оскільки в противному разі виникає сльозотеча і швидко вимиваються АФІ.

Важливий критерій у технології виготовлення очних мазей — консистенція. Очні мазі мають бути м'якими та в температурному інтервалі 15—50 °С виявляти стабільну в'язкість. При температурі 30 °С в'язкість мазі повинна складати 0,3—1,0 Па•с. Необхідну консистенцію забезпечують мазеві основи, які поділяють на ***гідрофобні, гідрофільні*** **(*водозмивні, водорозчинні*),** ***адсорбційні.*** Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок; необхідно, щоб вона була стерильною, нейтральною, легко і рівномірно розподілялася на слизовій оболонці ока і кон'юнктиви.

Які гідрофобні основи використовують сплави вазеліну, який не містить відновлювальні речовини, і безводного ланоліну в різних співвідношеннях. Запропоновані основи, що містять продукти переробки ланоліну: основа, що складається зі спиртів шерстного воску, церезину, вазелінового масла і вазеліну в співвідношенні 4:24:60:10, а також гідролін (гідрогенізований ланолін) та інші речовини.

Поряд з гідрофобними мазями розробляються також гідрофобні гелі із силіцій діоксидом, стеаратами або ж полімерами в ролі гелеутворювачів. Однак до цього часу вони не отримали належного визнання, оскільки після антимікробної теплової обробки спостерігається значна зміна їхньої в'язкості.

Альтернативою гідрофобним основам є гідрофільні основи, такі як гідрогелі (желе), гелі на основі ПЕГ, емульсійні та гідрофільні основи на метилцелюлозних гелях, емульсії типу олія —вода. Лікарські форми, отримані на гідрофільних основах, також мають недоліки. Мазі на гідрофільних основах спочатку не викликають печії в оці, однак спричиняють неприємне відчуття «піску» і мають здатність після висихання склеювати повіки. Час їхнього перебування в кон'юнктивальному мішку менший, ніж у гідрофобних мазей, що забезпечує меншу тривалість терапевтичної дії. Застосування очних мазей на ПЕГ-основі обмежене через подразливу дію, спричинену високою осмолярністю.

Останнім часом при вивченні біофармацевтичних характеристик очних мазей встановлено, що ефективність вивільнення ЛР збільшується при застосуванні офтальмологічних основ емульсійного типу порівняно з вод- ними краплями. Вивільнення АФІ залежить від їх розподілення між олійною і водяною фазами емульсійної мазевої основи, дифузії ЛР з основи.

Традиційні офтальмологічні ЛФ для місцевого застосування мають низьку біодоступність через швидке виведення ЛР, абсорбцію на кон'юнктиві, часткове виведення дози через лакримацію та нормальну сльозотечу. Для посилення терапевтичної дії можна збільшувати або концентрацію діючих речовин, або частоту інстиляцій, що часто є недоцільним. Це примушує зробити висновок про необхідність пролонгування дії, що, з одного боку, дозволить збільшити час контакту між ліками та рогівкою і поліпшити терапевтичний ефект, а з іншого боку, зменшення кількості інстиляцій сприятиме комфортності в застосуванні.

Один з підходів для забезпечення необхідного часу вивільнення АФІ, що практикується нині, полягає в застосуванні в'язких препаратів, най- частіше гідрогелевого типу. **Гідрогелі** — це полімери, що мають здатність набухати у воді або у водних розчинах й утворювати желеподібну структуру. Удосконалюванню технології очних мазей сприятиме спрямований пошук нових мазевих основ. Нині на основі гелю карбополу (рідкозшитого кополімеру кислоти акрилової) готують мазі з протизапальними препаратами (кортизон, дексаметазон, актовегін, солкосерил), антибіотиками і антивірусними речовинами (гентаміцин, тетрациклін, хлорсиг, зовіракс, віролекс), вітамінами (B_2, B_6, B_{12}, A, E, D), антиглаукомними препаратами (пілогель, суспензія бетаксололу і т. ін.).

Технологія одержання очних мазей типова і охоплює такі стадії:

- підготовку виробництва (підготовку виробничих приміщень, повітря, обладнання, персоналу, спецодягу);
- підготовку лікарських речовин і мазевої основи;
- одержання багатокомпонентної мазевої основи;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізацію мазі;
- фасування, пакування і маркування готової продукції.

Очні мазі повинні готуватись з найсуворішим дотриманням правил асептики; термостабільні лікарські і допоміжні речовини мають бути попередньо простерилізовані, а лікарські речовини, нерозчинні в мазевій основі, повинні бути подрібнені до мінімального ступеня дисперсності, що забезпечує високу біодоступність і відсутність відчуття дискомфорту при нанесенні мазі. Особливості

зміни технології одержання очних мазей указуються в окремій НД.

Для пакування очних мазей використовують стерильні металеві туби з лакованою внутрішньою поверхнею для запобігання контакту металу з лікарською речовиною. Усе більшого поширення знаходять і полімерні матеріали для пакування одноразової дози мазі. Вміст туби має бути не більше 5 г, вони повинні бути герметично закупореними, щоб запобігти мікробному забрудненню.

Очні олівці — останнім часом дуже рідкісна лікарська форма. В офтальмологічній практиці їх застосовують для припікання слизових оболонок. Олівці для очей одержують шляхом плавлення основи і діючих речовин з наступним виливанням у спеціальні форми, де вони застигають і, втрачаючи вологу, тверднуть.

ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ВСТАВКИ

Значне досягнення в галузі фармації очних лікарських засобів — це створення очних лікарських вставок. Очні вставки — це альтернативна форма пролонгованих препаратів для очей.

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок. Їхній розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазви- чай складаються з матриці, в яку або включена ЛР, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина має добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протя- гом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їхнє завдання полягає в збільшенні часу контактування препарату і кон'юнктиви. Вони мають суттєві переваги перед традиційними очними ЛФ.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне контрольоване дозування ЛР, забезпечувати пролонгування їхньої дії в результаті посту- пового розчинення вставки в слізній рідині та збільшення часу контактування з поверхнею ока, зменшити кількість уведень препарату, підвищити його терапевтичну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування у 2—3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші способи застосування ліків утруднені або

неможливі.

Сучасна класифікація очних вставок побудована на їхній розчинності: розчинні, нерозчинні і біорозчинні.

Розчинні офтальмологічні вставки. Цей клас найдавніший. Оскільки вставки повністю розчинні, немає необхідності їх видаляти з ділянки застосування, що має позитивне значення для пацієнта. Розчинні вставки досить добре вивчені та оцінені тестами *in vitro* і *in vivo*. Але для них характерні такі вади, як висока швидкість проникнення сльозової рідини до вставки; затуманювання зору, викликане солюбілізацією компонентів; недостатність контактування з поверхнею ока через їхню структуру, бо вони сухі і гладкі.

Залежно від ***природи використаних полімерів*** розчинні очні вставки поділяються на отримані на основі:

— натуральних полімерів;

— синтетичних або напівсинтетичних полімерів.

Уперше ***розчинні очні вставки на основі натурального полімеру*** — колагену були розроблені С. М. Федоровим у вигляді пов'язки після хірургічних операцій ока. Відтоді наукові дослідження в основному спря- мовані на поліпшення механізму вивільнення ЛР і способів їхнього вве- дення до вставки. Такі системи дають можливість зменшити кількість ускладнень і прискорити загоєння ушкоджених тканин ока. Кінетику вивільнення ліків зі вставок цього виду доцільно порівняти з кінетикою вивільнення лікарських речовин з гідрофільних контактних лінз.

Переваги ***розчинних очних вставок на основі синтетичних і напівсинтетичних полімерів*** полягають у простому дизайні і матеріалах, які традиційно використовуються в офтальмології, легкій технології одержання (повільне випаровування, екструзія, стискання або пресування у формах).

Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризується двома різними фазами: перша відповідає проникненню сльозової рідини у вставку, що викликає дифузію речовини та утворення шару гелю навколо пори вставки. Таке зовнішнє

гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролю- ватися дифузією.

Нерозчинні офтальмологічні вставки. Цю групу очних вставок класифікують у такий спосіб: а) *дифузійні системи*; б) *осмотичні системи*; в) *гідрофільні контактні лінзи*. Основний вада нерозчинних вставок — необхідність обов'язкового видалення після їх використання.

Дифузійні офтальмологічні вставки складаються із центрального резервуара і АФІ, поміщених у ньому. Резервуар побудований із спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому ЛР дифундують з певною швидкістю. Вивільнення з таких систем контро- люється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара.

Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропіленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрій альгінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, естерів целюлози, крос-зшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, спирту полівінілового.

Швидкість вивільнення ЛР з таких систем характеризується трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, що відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і поверхнею ока. Потім швидкість зменшується до деякого сталого значення, що відповідає рівномірній швидкості вивільнення речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення, що відповідає зниженню кількості діючих речовин.

Осмотичні офтальмологічні вставки складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар складається з ЛР, розподілених у полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів, пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобутилену, поліетилену, крос-зв'язаного

полівінілпіролідону, поліуретану.

Резервуар разом з ЛР може містити розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску. З цією метою використовують натрій хлорид, натрій і калій сульфати, кальцій сульфат, калій гідрофосфат, магній хлорид або сульфат, літій хлорид, кальцій лактат, магній сукцинат, кислоту винну, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкозу і лактозу.

В іншому випадку активна субстанція і речовини для створення осмотичного тиску вміщують у два різні відділення. Резервуар із АФІ оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміжними речовинами — напівпроникною мембраною.

Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, наприклад, похідних ацетилцелю- лози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу. Характер вивільнення лікарських речовин з осмотичних вставок різний і залежить від їхньої будови.

Нині клас ***гідрофільних контактних лінз*** розвивається найшвидше. Контактні лінзи являють собою когерентну систему — ковалентно крос- зв'язаний гідрофільний або гідрофобний полімер, структура якого дозволяє утримувати воду, водні розчини ЛР або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми містками, або кроссліниями, які відповідають за когерентну структуру си- стеми. Такі крос-лінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду.

Великою перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних одночасно коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати лікування деяких патологій ока.

Використання контактних лінз як систем доставки ЛР ускладнене з двох причин. По-перше, у процесі застосування відбувається постійне контактування рук пацієнта з лінзами, що призводить до високого ризику контамінації і частих процедур промивання, а це спричиняє втрату ліків. По-друге, це відносно висока

ціна. Тому перспективи розвитку контакт них лінз як носіїв лікарських речовин пов'язані з вирішенням питань щодо створення лінз для постійного носіння протягом усього періоду лікування.

Біорозчинні офтальмологічні вставки являють собою матрицю з гомогенно диспергованою ЛР, яка включена або не включена в гідрофобний шар. Цей шар непроникний для діючих речовин. Основними компонентами цього виду вставок є так звані біорозчинні полімери, тобто матеріали, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і, отже, розчиненню. Біорозчинність тут визначається як

властивість матеріалу протягом тривалого часу розпадатися на складові частини або виділятися зі структури внаслідок дії на нього середовища ока. Цей процес не повинен чинити токсичної дії на око. З біорозчинних очних вставок важко контролювати процес вивільнення лікарських речовин. Але сьогодні запропоновані різноманітні методи контролю вивільнення: використання нових перспективних біорозчинних ма- теріалів; зміна складу введенням різних допоміжних речовин для збільшення або зменшення швидкості ерозії вставки (як правило, аніонні ПАР прискорюють процес ерозії, катіонні — сповільнюють його). Вдалі біоерозійні матеріали для офтальмологічного застосування —поліортоестери і поліортокарбонати. При вивільненні ліків з таких систем дуже важливий контакт засобу зі слізною рідиною, включаючи поверхневу біоерозію матриці. Але основна користь цих біоерозійних полімерів полягає в можливості модуляції швидкості їх ерозії через модифікацію їхньої кінцевої структури впродовж синтезу.

Сучасні офтальмологічні вставки належать до препаратів третього покоління, але історія їх розвитку почалась зі створення та удосконалення мінімсів, ламелів та очних плівок.

Мінімси — це невеликий резервуар з високополімерного матеріалу, розрахований на невелику кількість рідких (4-12 крапель) або мазеподібних (близько 0,5 г) ліків. Форма мінімса дозволяє легко розкрити його, ви- давити 1 краплю розчину або 100 мг мазі, струснути для очищення вихід- ного отвору, а потім нанести на слизову оболонку в кон'юнктивальний мішок одного або обох очей кілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси за кордоном багатьма фармацевтичними підприємствами на спеціальних формувальних машинах. Як вихідний матеріал використовують гранульований поліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозувального автомата стерильним розчином або маззю з вмістом відповідної ЛР. Після наповнення мінімси герметизують в асептичних умовах або знову стерилізують етиленоксидом, пакують у фольгу або інші матеріали, на які наносять необхідні дані (назву ліків, дозу, термін придатності, серію, спосіб вживання тощо).

Очною ЛФ одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є ***ламелі*** — невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні ЛР, що застосовуються в офтальмологічній практиці.Оригінальною офтальмологічною ЛФ одноразового застосування слід назвати ***очні плівки*** — пластинки овальної форми (середньою масою 0,015 г і розміром 9,0□4,5□0,35 мм), які виготовляються з біорозчинного і сумісного з тканинами ока полімеру та лікарських речовин. Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока, а також для прискорення репаративних процесів після ушкодження ока. Очні плівки використовують для заміни частих інстиляцій очних крапель і пролонгування дії ЛР за рахунок подовження часу їх контактування з тканинами ока. Розчинність плівок визначається складом основи і може складати 35—90 хв. Промисловістю освоєний випуск очних плівок з сульфапіри- дазин-натрієм, неоміцин сульфатом, флореналем, дикаїном, пілокарпін гідрохлоридом, канаміцином та іншими лікарськими засобами.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Очні краплі згідно з ДФУ та фармакопеями провідних країн Свропи контролюють за такими показниками якості: *опис*; *ідентифікація*; *прозорість*; *кольоровість*; *pH*; *супутні домішки*; *об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів)*; *стерильність*; *механічні включення*; *кількіс- не визначення діючих* лікарськими засобами можливе за рахунок постійного розширення асортименту на основі оригінальних субстанцій, пошуку і вивчення нових допоміжних речовин,

вдосконалення технологій виготовлення, оснащення виробників передовим технологічним обладнанням, яке дозволило б випускати нові препарати високої якості, що мають високу біодоступність, стійкість у процесі зберігання, які б відрізнялися простотою і зручністю при користуванні пацієнтам.

Вушні лікарські форми.

Вушні лікарські препарати — рідкі, м'які чи тверді ЛП, призначені для закапування, розпилення, вдування чи аплікації у слуховий отвір або для промивання вуха. Крім діючих речовин та розчинника, вони можуть містити допоміжні речовини, призначені для регулювання тонічності або в'язкості, створення або стабілізації необхідного рівня pH, збільшення розчинності діючих речовин, забезпечення стабільності або надання відповідних антимікробних властивостей. Допоміжні речовини не повинні негативно впливати на дію ЛП і чинити токсичну або небажану подразливу дію. *Вушні краплі та аерозолі* — це розчини, емульсії чи суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідних розчинниках і призначені для введення у слуховий отвір, не чинять небезпечного тиску на барабанну перетинку. Також їх можна вводити у слуховий отвір (без створення небезпечного тиску) за допомогою турунди, просоченої ЛП. Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні повинні легко перетворюватися на емульсію. Суспензії можуть утворювати осад, який при збовтуванні швидко ресуспендується, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. При приготуванні крапель як розчинник використовують воду, спирт, гліцерол, олії, а також комбіновані розчинники. Аерозолі найчастіше використовують в оториноларингології при опіках вушної раковини (зовнішньо) та деяких формах отиту. *Вушні промивки* — ЛП у вигляді водних розчинів із рівнем pH, що відповідає фізіологічним межам, призначені для очищення зовнішнього слухового отвору.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Яким чином класифікують очні лікарські засоби ?

2. Які основні принципи стерильності та стабільності ?
3. Які основні принципи ізотонічності та ізогідричночті?
4. Назовіть основні способи пролонгування дії ЛЗ.
5. Яким чином проводиться інстилювання очних крапель ?
6. Яким способом отримують очні суспензії?
7. Яким є поширений вид первинного паковання очних крапель ?
8. Що таке очні примочки ?
9. Надайте характеристику очним спреям.
10. Як можно охарактерізувати очні м'які лікарські засоби?
11. Що являють собою очні вставки ?
12. Яка класифікація очних вставок ?
13. На які види поділяють очні вставки ?
14. Що таке ***мінімси*** ?
15. За якими показниками контролюють якість очних крапель ?
16. Яка класифікація вушних лікарських форм ?

Контроль якості речовин і антимікробних консервантів.

В очних краплях, до складу яких входять речовини, що забезпечують певну в'язкість, додатково контролюють *в'язкість*.

Для очних крапель у вигляді олійних (масляних) розчинів додатково контролюють *кислотне* й *перекисне числа*.

Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють *розмір частинок*; не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити не більше 10 мл препарату.

Очні примочки мають бути прозорими, вільними від частинок та стерильними. На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання препарату після розкриття контейнера, який не має перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м'які лікарські засоби повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Додатково очні мазі контролюють за такими показниками якості: *маса вмісту контейнера*, *металеві частинки, стерильність, герметичність контейнера*. Для очних мазей, основи

яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють *кислотне* й *перекисне числа*. Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати випробування на *розмір частинок* (не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм).

Для очних лікарських вставок проводять контроль відповідності до вимог статті «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» визначають; *дозу діючої речовини, що вивільняється за одиницю часу*; *стерильність*, *розчинність* (для розчинних і біорозчинних вставок); *фізико-хімічні властивості* (прозорість, суцільність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність та інші показники).

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування в офтальмо- логії пов'язані з розробкою і випуском очних терапевтичних систем (ОТС) нових поколінь з регульованим вивільненням і спрямованою доставкою діючих речовин у зону патології. Насичення фармацевтичного ринку офтальмологічними

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції.

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як характеризуються принципи стерильності та стабільності?
2. Як використовують очні примочки?
3. Для чого використовують мінімси?
4. Які існують способи контролю якості очних крапель ?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 5

Тема: Екстракційні препарати. Стадії екстрагування. Вимоги до екстрагентів) – 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з

високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», розглянемо особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою, стадії процесу екстрагування, вимоги до екстрагентів, різні способи екстрагування.

Основні поняття:

Інфрачервоне сушіння - дає можливість здійснювати процес у великих об'ємах з високою швид- кістю (тривалість — від 30 до 200 хв, залежно від виду матеріалу).

Акустичне сушіння- побудоване на дії інтенсивних ультразвукових хвиль на матеріал, підходить для висушування сировини з будь-яким вихідним вологовмістом і характеризується високим ступенем збереження БАР у висушеному матеріалі.

Молекулярна дифузія — це процес перенесення розподілюваної речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі.

Екстрагент - має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибірково розчиняти всередині клітин «потрібні» лікарські речовини, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу.

Електроплазмоліз — обробка сировини електричним стру- мом низької і високої частоти.

Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) — процес

розділення суміші рідин, що взаємно змішуються і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні компоненти та їх очищення.

План і організаційна структура лекції:

№№ .п.	**Основні етапи лекції та їх зміст.**	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
	2	**3**	**4**	**5**
. . I . II	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. План: 1.Екстракційні препарати 2.Теоретичні основи екстрагування. 3.Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою. **4.**Стадії процесу екстрагування. 5.Вимоги до екстрагентів 6.Екстрагування зрідженими газами. 7.Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини. 8.Ректифікація .	I II III	Лекція комбінова Слайди Список	1% 2% 90% 2% 3%

·	*Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. · Завдання для самопідготовки студента.		літератури, питання, завдання.	2%

Структурно-логічна схема змісту лекції.

1. .Екстракційні препарати

2.Теоретичні основи екстрагування.

3.Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною Структурою.

3.1 Інфрачервоне сушіння

3.2 Акустичне сушіння.

3.3 Молекулярна дифузія.

3.4 Конвективна дифузія.

4.Стадії процесу екстрагування.

4.1 Екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля.

4.2 Екстрагування електроімпульсною дією.

4.3 Екстрагування з використанням електроплазмолізу.

5.Вимоги до екстрагентів

6.Екстрагування зрідженими газами.

7.Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини.

8.Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) .

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Екстракційні препарати

Про використання лікарських рослин як цілющих засобів відомо з глибокої давнини. Протягом багатьох віків люди застосовували різні рослини та обирали з них найбільш ефективні. Перші лікувальні засоби виготовляли у формі висушених трав або витяжок з сировини рослинного і тваринного походження, які одержували

за допомогою вина, олій та жирів. З початку XIX століття більшість рослин ретельно вивчали з метою виділення активних компонентів.

Значний внесок у розвиток екстракційних препаратів зробили багато дослідників, завдяки яким з'являлися і удосконалювалися фітопрепарати, а настойки і екстракти з ЛРС (що отримали назву галенові) досі посідають гідне місце у фармакотерапії. Галенові препарати слід розглядати як специфічну групу лікарських засобів, оскільки вони не є хімічно індивідуальними речовинами, — це складні комплекси речовин. Витяжки з вмістом комплексу речовин часто діють дещо інакше, ніж окрема хімічно чиста речовина, виділена з нього. Тому і лікувальна дія галенових препаратів обумовлена усім комплексом БАР, що містяться в них, підсилюючи, послаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

Наприкінці XIX століття з'явилися нові фітопрепарати, названі новогаленовими, що являють собою витяжки з лікарських рослин, повністю або частково звільнені від супутніх речовин, тому вони отримали ще назву ***максимально очищених препаратів*** (МОП). Це також сумарні препарати, але з вузьким спектром дії на організм, завдяки чому і мають свої особливості. Глибоке очищення витяжок підвищує їх стабільність, усуває побічну дію супутніх речовин (смол, танінів та ін.), дозволяє використо- вувати їх для ін'єкційного застосування. Шляхом виділення із сумарних МОП окремих біологічно активних компонентів отримують ***препарати індивідуальних речовин*.**

Таким чином, екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за складом можна розподілити на три групи:

1) ***сумарні* (*галенові*) *препарати***;
2) ***сумарні максимально очищені препарати* (*новогаленові*)**;
3) ***препарати індивідуальних речовин***.

Останнім часом деякі автори виділяють ще одну групу препаратів — ***комбіновані*** (комплексні), що містять поряд із БАР, які отримані з рослин, інші ЛР різної хімічної природи (вітаміни, мікроелементи, гормони тощо). Сьогодні фітохімічні субстанції, які отримують методом екстрагування, включають доскладу

практично всіх лікарських форм: таблеток, ін'єкційних розчинів, мазей, супозиторіїв, олійних і спиртових розчинів, сиропів тощо. Виробництво фітопрепаратів здійснюється у спеціалізованих цехах фармацевтичних підприємств, в умовах аптек виготовляють лише водні витяжки (настої та відвари) з ЛРС. Специфіка фітовиробництв залежить від сировини, природи активних компонентів, присутності супутніх речовин, близьких за природою і фізичними властивостями до БАР і які перебувають з ними в певному хімічному або фізичному зв'язку. Ці чинники зумовлюють вибір технології їх одержання. Фітопрепарати отримують зі *свіжих рослин* (натуральні і згущені соки й витяжки) і висушеної сировини (настойки, екстракти, максимально очищені препарати та індивідуальні речовини). ЛРС представлена різними частинами рослин: це трава, листя, корені й кореневища, квітки, суцвіття, плоди, насіння, кора і т. ін. Основу виробництва екстракційних препаратів становить процес екстрагування сировини, який визначається законами масопередачі. Вирізняють кстрагування в истемі «***тверде тіло — рідина***»і в системі «***рідина — рідина***»**,** або рідинну екстракцію.

Найширше у фармацевтичному виробництві застосовують екстрагування в системі «тверде тіло — рідина», де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною — екстрагент. Рідинна екстракція потрібна для очищення витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і для виділення препаратів індивідуальних речовин.

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕКСТРАГУВАННЯ

У фармацевтичному виробництві значну кількість лікарських препара- тів одержують за допомогою процесу екстракції БАР з рослинної, тваринної або мікробіологічної сировини, що має клітинну структуру. У загальних рисах будова клітин рослин, тварин і мікроорганізмів має багато спільного, проте є і відмінності, які визначають різні технологічні підходи до екстрагування речовин, що знаходяться в клітині. Усі клітини складаються із цитоплазми, в якій знаходяться органоїди (мітохондрії, ядро, ядерце, лізосоми, ендоплазматичний ретикул, комплекс Гольджі та ін.). Органоїди клітини відокремлені від цитоплазми мембра- нами завтовшки близько 7,5 нм, які мають тришарову або мозаїчну структуру. Цитоплазма є колоїдною системою, в якій дисперсійним середови щем є вода, а

дисперсною фазою — білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди і вуглеводи. Цитоплазма зі своїми структурами утворює живу частину клітини — протопласт, який оточений клітинною оболонкою.У рослинних клітинах клітинна оболонка — це щільна, пружна, багатошарова целюлозна оболонка, яка оточує і захищає клітинну мембрану.Тваринні клітини мають тонку еластичну оболонку, що складається з полісахаридів і глікопротеїдів. Окрім захисно-механічної функції, оболон- ка має фільтраційні та іонообмінні властивості за рахунок існування клітинних отворів, діаметр яких коливається від 0,35 до 0,8 нм. Отвори мають структуру довгого звивистого канальця. Мембрани беруть участь у регуляції біохімічних процесів клітини, збільшуючи або зменшуючи проникність. Ступінь проникності рослинної клітини визначається станом оболонки, клітинних мембран, цитоплазми і так далі. Великий опір пере- несенню речовин чинять мембрани, що оточують цитоплазму, і органоїди, які знаходяться в ній. Якщо білкові сполуки цих мембран денатурувати, то основний опір масоперенесенню здійснюватиме лише оболонка клітини.

Процес виділення БАР із сировини з клітинною структурою покладено в основу технології виробництва багатьох препаратів і лікарських форм, таких як настойки, екстракти, соки, а також гормони, ферменти, антибіотики тощо.

Значний внесок до теорії і практики екстрагування лікарської сировини зробили В. С. Батюк, М. І. Борисов, М. Ф. Комісаренко, В. М. Ковальов, В. І. Литвиненко, І. Ф. Макаревич, Н. П. Максютіна, І. О. Муравйов, А. Г. Натрадзе, В. Д. Пономарьов, А. П. Прокопенко, В. Т. Чернобай і багато інших.

Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою

Особливості екстрагування БАР з матеріалів із клітинною структурою пов'язані з тим, що на шляху до речовин, що містяться в клітині, знаходиться клітинна стінка, будова і фізіологічний стан якої може бути різним. Жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми певної товщини, щільно притиснутий до оболонки. Цей шар протоплазми накладає особливий відбиток на властивості клітинної стінки як перегородки, що відділяє клітинний сік усередині клітини від рідини поза клітиною. Доки протоплазма жива, клітинна стінка є напівпроникною перегородкою, яка не пропускає назовні речовини, розчинені в клітинному соку. У

цьому випадку можливо лише проникнення екстрагента всередину клітини за рахунок явища осмосу.

Абсолютно інакше поводиться висушена (мертва) клітина. Унаслідок плазмолізу і загибелі протоплазми клітинна стінка втрачає характер напівпроникної перегородки. Вона починає пропускати речовини в обидва боки (явище діалізу), тобто клітинна оболонка набуває властивостей пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати БАР, молекули яких не перевищують розміру отворів.

Нині переважну більшість екстракційних препаратів отримують з висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої **шляхом природного або теплового висунування**. Під час висушування свіжі рослини втра- чають воду. Протоплазма зморщується і перетворюється на відносно не велику грудку, клітинний сік переходить у сухий залишок, а внутрішня частина клітини звичайно заповнюється повітрям. БАР у висушеній сиро- вині знаходяться у вигляді сухих конгломератів у порожнині клітини або адсорбовані на її стінках.

Останнім часом для висушування рослинної сировини застосовується **технологія мікрохвильового зневоднення**, яка ґрунтується на дії інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ) на продукт. Основна відмінність мікрохвильового зневоднення від традиційних способів висушування полягає в об'ємності нагріву. Тепло проникає в сиро- вину не з поверхні, а утворюється всередині самого матеріалу і розподіляється по всьому його об'єму. За рахунок цього відбувається видалення вологи, висушування сировини і одночасно — вирівнювання вологості у всьому об'ємі продукту. Обробка рослинного матеріалу методом НВЧ-висушування дозволяє отримувати високоякісний продукт за короткий час без втрачання тепла.

Серед новітніх методів слід назвати інфрачервоне і акустичне сушіння. ***Інфрачервоне сушіння*** з використанням інфрачервоного випромінювання дає можливість здійснювати процес у великих об'ємах з високою швидкістю (тривалість — від 30 до 200 хв, залежно від виду матеріалу).

Акустичне сушіння, побудоване на дії інтенсивних ультразвукових хвиль на матеріал, підходить для висушування сировини з будь-яким вихідним

вологовмістом і характеризується високим ступенем збереження БАР у висушеному матеріалі.

Витяжки, отримані з висушеної лікарської сировини, за якісним і кількісним складом БАР не завжди рівноцінні свіжозібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують, що під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року вміст біологічно активних речовин зменшується в кілька разів. Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, що в них міститься весь комплекс БАР, що входять до складу сировини в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагування сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. У таких випадках необхідною умовою є тонке подрібнення сировини, оскільки жива клітина перебуває в стані тургору і клітинна стінка не пропускає назовні БАР.

Отримуючи препарати зі свіжих рослин, клітини можна зневоднювати спиртом етиловим високої концентрації, який дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи сильний плазмоліз. Убивання клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодненням органічними розчинниками (спиртом і ацетоном). При одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце *вимивання клітинного соку* із зруйнованих клітин і відкритих отворів, ніж процес екстрагування. Обираючи технологію екстрагування БАР, необхідно також враховувати місце знаходження їх у клітині, хімічну будову, властивості й концентрацію діючих речовин тощо.

У матеріалі, що екстрагується, є найрізноманітніші хімічні сполуки, багато з яких чинять на організм людини лікувальну дію. Такі сполуки прийнято називати *лікарськими речовинами, або БАР.* Разом з ними екстрагуються й інші речовини, які не виявляють фармакологічного ефекту, а інколи навіть викликають небажану побічну дію та впливають на стабільність БАР. Ці речовини називаються *баластними.* С й такі, що не мають власної фармакотерапевтичної дії, але сприяють розчиненню та екстрагуванню БАР, потенціюють активність і стабільність

лікарських речовин. Такі речовини називають *супутніми.*

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне добування БАР з клітини при мінімальному вмісті в екстракті ба-астних речовин, що досягається шляхом вивчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслідок, правильним вибором методу екстрагування та очищення отриманої витяжки.

Екстрагування лікарської сировини — складний масообмінний процес, який визначається основними законами масопередачі, складається з кількох окремих процесів, що тісно переплітаються між собою: *дифузії*; *осмосу*; *діалізу*; *розчинення*; *десорбції речовин*.

Екстрагування речовин з твердих матеріалів є процесом розділення твердого тіла на розчинну і нерозчинну частини за допомогою екстрагента. На відміну від процесу розчинення, коли перехід речовини в розчин відбувається повністю, при екстрагуванні він здійснюється частково, утворюючи дві фази: розчин речовин у сировині і розчин екстрактних речовин в екстрагенті, що омиває сировину. Перехід речовин з однієї фази в іншу здійснюється до того часу, поки вони мають різницю в концентрації, що є *рушійною силою процесу екстрагування*. Граничним станом масообміну є досягнення рівноваги системи, вирівнювання швидкості переходу речовин з однієї фази в іншу. Швидкість масопередачі пропорційна рушійній силі процесу, а перенесення речовин в екстрагент здійснюється молекулярною і конвективною дифузією.

Молекулярна дифузія — це процес перенесення розподілюваної речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіцієнтом молекулярної дифузії *D*, який виводять з рівняння Ейнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r}$$

де R — універсальна газова стала, 8,32 Дж/(град•моль); Т — температура абсолютна, К; N0 — число Авогадро (6,06•1023); η —в'язкість розчину, Н•с/м2; r — радіус дифундуючих частинок, м; k = R/N0 — стала Больцмана.

Коефіцієнт молекулярної дифузії характеризує здатність даної речовини проникати внаслідок дифузії в нерухоме середовище і, як видно з рівняння, зростає з підвищенням температури і зменшується зі збільшенням в'язкості середовища та розміру дифундуючих частинок речовини. Отже, чим менший радіус дифундуючих частинок, тим швидше відбувається дифузія. Так, розчинам білків, слизів, пектинів та інших, що мають великі молекули, властиві дуже низькі коефіцієнти дифузії. Речовини з малими розмірами молекул (якими частіше бувають БАР) дифундують набагато швидше.

Конвективна дифузія. Характеризується коефіцієнтом конвективної дифузії. Він показує, яка кількість речовини передається через 1 $м^2$ поверхні фазового контакту в середовище протягом 1 с при різниці концентрації між шарами, рівній одиниці. Коефіцієнт конвективної дифузії визначається дослідним шляхом і залежить від гідродинамічних умов проведення процесу.

Конвективна дифузія може бути *вільною* (природною) і *примусовою*. Вільна дифузія відбувається за рахунок різниці густини екстрагента і розчину, зміни температури, гідростатичного стовпа рідини. Примусова конвективна — виникає при перемішуванні системи мішалками, насосами, вібрацією тощо. Швидкість конвективної дифузії в 10^{12} разів вища за молекулярну, тому вона становить великий практичний інтерес, оскільки сприяє інтенсифікації процесу масообміну.

Стадії процесу екстрагування

Процес екстрагування висушеної рослинної сировини починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі дифузією крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від по- верхні матеріалу до розчину.

Проникнення екстрагента всередину рослинного матеріалу відбувається по

макро- і мікротріщинах, по міжклітинних ходах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші порожнечі в сировині. Таке проникнення екстрагента має назву ендоосмос, тобто рух крізь пористу перегородку. Оболонки клітин мають дифільні властивості, з переважанням гідрофільності. Процес проникнення екстрагента в клітину визначається мірою гідрофільності матеріалу, природою екстрагента, чисельністю і розміром отворів у клітинній стінці. Чим більша спорідненість екстраген- та з матеріалом, тим швидше він змочує стінки капілярів, проникаючи в сировину,— до врівноваження сил капілярного підйому і сили тяжіння гідростатичного стовпа рідини (екстрагента) в капілярі. Проникненню екстрагента в капіляри заважає повітря, що знаходиться в них. Для інтен- сифікації процесу використовують попереднє вакуумування сировини, подачу екстрагента під підвищеним тиском або заміну повітря в порах на легкорозчинний газ.

Процес змочування речовин тісно пов'язаний з проникненням екстрагента в сировину і також залежить від їх спорідненості. Для полегшення змочування висушеного вмісту клітин інколи рекомендується додати ПАР в концентрації 0,01—0,1 %, що забезпечує зниження поверхневого натягу на межі розділення фаз.

Після проникнення до клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: розчинні в екстрагенті речовини розчиняються; ВМС, що необмежено набрякають,— набрякають і пептизуються (десорбція і розчинення); ВМС, що обмежено набрякають,— набрякають, утворюючи при цьому гелі. Усередині клітин утворюється концентрований розчин розчинених в екстрагенті речовин. Далі відбувається молекулярне перене- сення розчинених речовин. Розчинені речовини спочатку переносяться в екстрагент, що знаходиться в міжклітинному просторі, потім — в екстрагент, який заповнює мікро- і макротріщини, і далі — на поверхню шматочків матеріалу та в екстрагент, що омиває сировину.

У процесі екстрагування відбувається масоперенесення, що характеризується переходом однієї або кількох речовин з однієї фази (сировини) в іншу (екстрагент). Перенесення речовин із сировини з клітинною структурою

в екстрагент — це складний процес, в якому можна виділити три основні стадії:

1) «внутрішня дифузія», що включає всі явища перенесення речовин усередині частинок сировини;

2) перенесення речовини в межах безпосередньо прилеглого дифузійного шару (перенесення речовин здійснюється за законом вільної дифузії);

3) перенесення речовини рухомим екстрагентом (конвективна дифузія). Масопередача розчинених у клітинному соку речовин крізь отвори клітинних стінок у міжклітинні простори має свої особливості. Насамперед, наявність пористої перегородки, міжклітинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії. Далі, крізь отвори перегородки можуть пройти лише ті речовини, розміри яких не перевищують розміру отворів. Кількість шарів клітинних мембран, кількість і діаметр отворів не бувають постійними, а коливаються в широких межах у різних видів сировини. Нарешті, є ще одна істотна особливість — явище десорбції, яке спостерігається в клітині після проникнення до неї екстрагента. Оскільки речовини всередині клітини зв'язані силами тяжіння, то необхідне, перш за все, подолання цих адсорбційних сил. Механізм дифузії крізь клітинну мембрану, за теорією рівноважної сорбції такий: молекули речовин сорбуються на мембрані, дифундують крізь неї і десорбуються з іншого її боку. При цьому швидкість дифузії речовини крізь мембрану лімітується градієнтом концентрації і характеристикою самої мембрани. Після виносу речовин з клітини їх дифузія фактично стає молекулярною дифузією, але обмеженою вузькими просвітами отворів і довжиною ходів капілярів. Крім того, додатковий опір виникає через зіткнення частинок зі стінками отворів.

Сумарний процес перенесення речовини з частинок матеріалу в екстрагент виражається основним рівнянням масопередачі:

$$S = K \cdot F \cdot \Delta C$$

де S — кількість речовини, що продифундувала, кг; K — коефіцієнт масопередачі, м2/с, F — поверхня розділення фаз, м2; ΔC —різниця концентрації

речовини, кг/м3; τ — час дифузії,

Процес екстрагування залежить від **багатьох чинників**, найважливіші з яких: гідродинамічні умови, поверхня розділення фаз, різниця концен- трацій, тривалість процесу і метод екстракції, в'язкість екстрагента, температура. Крім того, на повноту і швидкість екстрагування впливають: додавання ПАР, характер завантаження сировини, вибір екстрагента, пористість і порозність сировини, коефіцієнт вимивання, дія вібрацій, пульсацій, електроімпульсний розряд у рідкому середовищі, здрібнення і деформація сировини в екстрагенті.

Знання теоретичних основ екстракції дає можливість технологові правильно вести цей виробничий процес і тим самим забезпечувати якнайповніше і в найкоротший термін витягання БАР.

ВИМОГИ ДО ЕКСТРАГЕНТІВ

Екстрагент у процесі екстракції відіграє особливо важливу роль. Він має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибірково розчиняти всередині клітин «потрібні» лікарські речовини, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу. При неправильному виборі екстрагента замість БАР можна отримати інші сполуки.

Для забезпечення повноти екстракції діючих речовин і максимальної швидкості екстрагування до екстрагента висувають цілу низку вимог:

- селективність (вибіркова розчинність), тобто максимально розчиняти БАР і мінімально — баластні речовини;
- хімічна і фармакологічна індиферентність, тобто він не повинен хімічно реагувати з БАР і змінювати їх фармакологічні властивості;
- мінімальна токсичність, тобто екстрагент має бути фармакологічно індиферентним (якщо він має незначну токсичність, то його повністю видаляють з отриманої витяжки);
- здатність перешкоджати розвитку мікрофлори у витяжці;
- висока змочувальна здатність, що забезпечує добре проникнення його крізь отвори матеріалу і стінки клітин;

- леткість (бажано з низькою температурою кипіння і здатністю до регенерування);
- невисока вартість, доступність;
- безпека застосування (з мінімальною пожежонебезпечністю і вибухонебезпечністю). Із двох рівноцінних екстрагентів обирають менш пожежонебезпечний,

доступний за ціною, менш токсичний і т. д. Якщо ж екстрагент не відповідає вказаним вимогам, то застосовують суміші, наприклад підкислену воду, спирт з водою, етер зі спиртом, спирт із хлороформом тощо.

Вода (H_2O) — один з найбільш прийнятних екстрагентів, що має ряд переваг: добре проникає крізь клітинні оболонки, не просочені гідрофобними речовинами; розчиняє і витягує багато речовин краще за інші рідини; фармакологічно індиферентна; легко досягає необхідної хімічної чистоти; не горить, вибухобезпечна; доступна за вартістю.

Проте як екстрагент має і ряд негативних сторін: не розчиняє і не витягує гідрофобні речовини; не має антисептичних властивостей, внаслідок чого у водних витяжках можуть розвиватися мікроорганізми, здатні спричиняти псування отриманої витяжки; у присутності води відбувається гідролітичне розщеплення багатьох речовин, особливо при високій температурі; у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати деякі БАР і т. д.

Етанол (C_2H_5OH) — безбарвна прозора легкорухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний, змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812, абсолютного — 0,789 г/см^3 (при 20 °С). Температура кипіння безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, го- рючий, температура спалаху 13 °С. Більш повну характеристику та методи одержання етанолу наведено в главі 6.

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох сполук, які не витягуються водою (жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концентрація

спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеплювання речовин; спирт інактивує ферменти; досить леткий, тому спиртові витяжки легко згущуються і висушуються до порошкоподібних речовин, для збереження термолабільних речовин випарювання і сушіння проводяться під вакуумом.

До найбільш використовуваних екстрагентів належать: ***ацетон, етиловий етер, хлороформ, дихлоретан, метиленхлорид, метанол, олії рослинні*** тощо.

Перспективними для екстрагування є запропоновані останнім часом *зріджені гази****: карбон діоксид, пропан, бутан, рідкий амоніак, азот, хладони*** ефірні, жирні олії та інші гідрофобні речовини. Гідрофільні речовини добре екстрагуються зрідженими газами з високою діелектричною проникністю (амоніак, метиленхлорид, метиленоксид та ін.). Екстрагування зрідженими газами проводиться під тиском, зі зняттям якого екстрагент випаровується, а екстраговані речовини залишаються в чистому вигляді.

Численними дослідженнями, проведеними в ДНЦЛЗ (м. Харків), доведено, що досить перспективними екстрагентами є хладони — зріджені гази хлорофторопохідних вуглеводнів ряду метану, етану, пропану і бутану. За нормальних умов це гази, а при надлишковому тиску вони є безбарвними легкорухливими рідинами, в'язкість яких значно менша за в'язкість органічних розчинників. Хладони не токсичні, хімічно індиферентні до БАР і конструкційних матеріалів апаратів, не утворюють вибухонебезпечних сумішей з повітрям, пожежобезпечні. Хладони витягують ефірні і жирні олії, токофероли, стерини, каротиноїди, терпеноїди, похідні кумаринів, хлорофіли, алкалоїди та інші природні речовини. Також встановлено, що хладони не витягують водорозчинні речовини (полісахариди, білки, фенольні сполуки тощо), тому шрот після обробки хладонами доцільно використовувати для екстракції полярними розчинниками.

Останнім часом все більшого значення в екстрагуванні БАР з рослинної сировини набуває зріджений карбон діоксид (CO_2). Його в'язкість у 14 разів менша за воду, у п'ять разів — за спирт етиловий. Температура кипіння лежить у межах від –55,6 до +31 °С.

Застосування CO_2 як екстрагента має багато переваг: фізіологічно не викликає занепокоєння (він є в напоях, що містять вуглекислоту, і у ряді випадків є кінцевим продуктом обміну речовин організму людини); стерильний і бактеріостатичний; не горючий і не є вибуховою речовиною, тому в технологічному циклі немає необхідності в спеціальних пристроях проти спалаху і вибуху; безпечний для навколишнього середовища, він не дає стічних вод і відпрацьованих розчинників, тим самим виключаючи звичайні додаткові витрати; для виробничих цілей його можна отримати у великих кількостях, запаси його в зрідженій формі є показником рівня техніки; у хімічному відношенні проявляє повну індиферентність по відношенню до сировини, діючих речовин, матеріалів апаратури.

Якщо створити умови, за яких параметри тиску і температури перевищуватимуть параметри так званої критичної точки, то газ при цьому переходить у стан надкритичного. *Надкритичний* газ має характеристику більш швидкого масового пересування порівняно з традиційними рідкими органічними розчинниками. Незважаючи на дещо меншу густину порівняно з рідиною, динамічна в'язкість стиснених газів відповідає швидше значенням нормального газоподібного стану. Коефіцієнт дифузії надкритичного газу більш як удесятеро вищий, ніж у рідини.

Отже, надкритичний газ може принципово краще за традиційний екстрагент проникати в матеріал, що екстрагується, поглинати і транспортувати речовини, які розчиняються. Застосування вуглекислого газу дозволяє повністю і в м'якому режимі відділяти його від екстракту і матеріалу, на відміну від традиційних екстрагентів, виведення яких не завжди вияв- ляється повним. Споживання енергії для регенерації екстрагента в багатьох випадках менше, ніж у традиційній екстракції. А надлишковий тиск у системі запобігає проникненню кисню під час екстракції, що не допускає процесів окиснення. Надкритичні гази мають високу екстрагувальну здатність і за відповідних умов достатню селективність; проста зміна параметрів тиску і температури (як під час екстракції, так і в процесі відділення) дозволяє регулювати концентрацію речовин в екстракті. А можливість застосування в процесі екстракції модифікатора дозволяє значно збільшити розчинювальну здатність при

збереженні, а в деяких випадках — і збільшенні селективності їх терапевтичну активність. Тому застосування цього методу вимагає ґрунтовного дослідження в кожному конкретному випадку.

Екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля. Цей спосіб ґрунтується на дії магнітного імпульсу на рослинну сировину. У магнітоімпульсному екстракторі під дією і з частотою зміни електромаг- нітного поля коливається рухлива електропровідна мембрана, яка передає імпульсний рух екстрагентові. У результаті її коливального руху утворюється плаский імпульс знакоперемінного тиску, який і сприяє екстрак- ції, — в екстрагенті виникає кавітація.

Переваги методу — можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировини та екстрагента (1:4), відсутність рухомих мета- левих частин устаткування, зниження до 10 разів мікробної контамінації оброблюваної сировини і скорочення в 1,5—2 рази енерговитрат.

Екстрагування електроімпульсною дією. Використання електроім- пульсних розрядів дозволяє прискорити екстрагування із сировини з клітинною структурою. Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії, при цьому молекулярне перенесення речовин замінюється на конвективне. Для цього використовують імпульсний електроплазмолізатор (рис. 7.8).

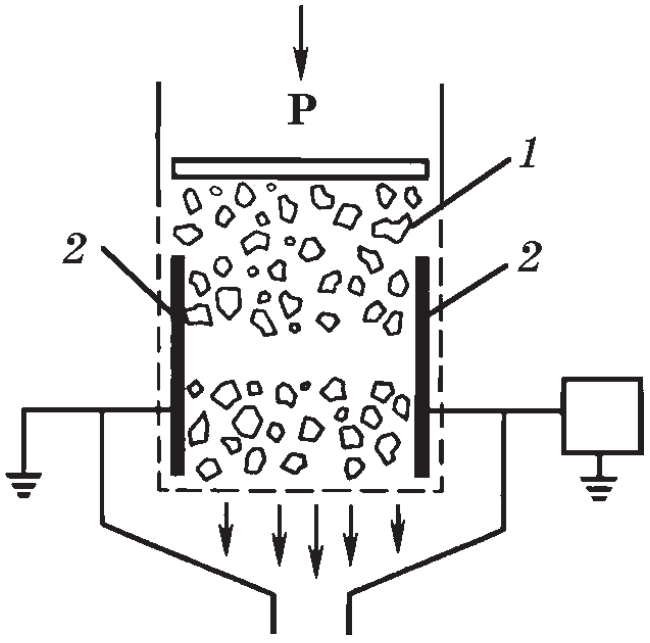


Рисунок 7.8. Схема імпульсного електроплазмолізатора

Усередині екстрактора з сировиною *1* поміщають електроди *2*, на які подають імпульсний струм високої або ультрависокої частоти. Під дією високовольтного імпульсного розряду в суміші, що екстрагується, виникають ударні хвилі, які створюють надвисокий імпульсний тиск і потужні процеси кавітацій.

Унаслідок цього відбувається інтенсивне перемішування оброблюваної суміші (із швидкістю сотень метрів за секунду), стоншується або повністю зникає прилеглий дифузійний шар і збільшується конвективна дифузія. Виникнення ударних хвиль сприяє проникненню екстрагента всередину клітини, що прискорює внутріклітинну дифузію. Через іскровий розряд у рідині утворюються плазмові каверни, які, розширюючись, досягають максимального об'єму і закриваються. За короткий проміжок часу в малому просторі виділяється велика кількість енергії і відбувається мікровибух, який частково руйнує клітинні структури рослинного матеріалу. Так зі зруйнованих клітин вимиваються БАР. Цей метод досить перспективний, хоча й не позбавлений окремих вад: можливість механокрекінгу молекул; значний шум від гідравлічних ударів; собівартість продукту ви- ща, ніж у методах мацерації або перколяції.

Екстрагування з використанням електроплазмолізу та електродіалізу. ***Електроплазмоліз*** — обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти, в результаті чого відбувається плазмоліз протоплазми. Суть методу полягає в руйнівній дії струму на білковоліпідні мембрани тканин зі збереженням цілісності клітинних оболонок. Електроплазмоліз дає найбільший ефект при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини. При цьому одержані витяжки зба- гачені діючими речовинами і містять лише невелику кількість супутніх речовин. Електроплазмолізатор з рухомими електродами має два горизонтальні вальці-електроди, що обертаються назустріч один одному, до них підводиться електричний струм з напругою 220 В. Свіжа сировина надхо- дить у зазор між вальцями з бункера, сік збирається у приймач. Час обробки сировини електричним струмом складає частки секунди. Вихід соку

збільшується на 20-25 % порівняно з традиційними методами.

Електродіаліз використовують для прискорення екстрагування з рослинної і тваринної сировини. Рушійною силою процесу є різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, по обидва боки напівпроникної перегородки, роль якої в сировині з клітинною структурою виконують оболонки клітин. Під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні сировини, покращується її змочуваність, прискорюється рух іонів БАР у порожнині клітин і в капілярах клітинних структур. Як результат — збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

Екстрагування цим методом проводять в апараті (рис. 7.9) з електронепровідного матеріалу (дерево, пластик) з конічним днищем із неіржавію чої сталі, над яким кріпиться сталева перфорована пластина *1*, що служить катодом. На пластину, покриту фільтрувальним матеріалом *2*, завантажу- ють заздалегідь змочену сировину *3*, а на неї зверху опускається кришка *4* з вмонтованим графітовим анодом *5*. Електроди приєднуються до джерела постійного струму 15 А, густина на катоді — 0,6 А/м^2, напруженість — 0,8 В/см.

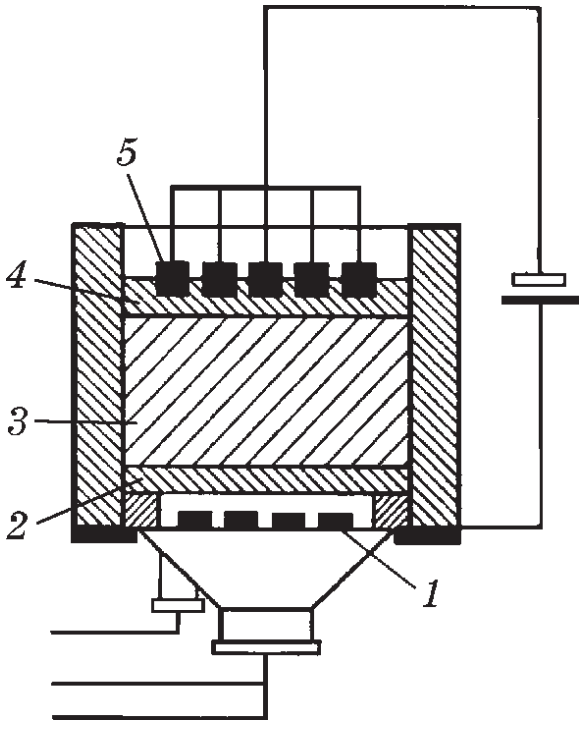


Схема пристрою з використанням електродіалізу

При безперервному надходженні екстрагента на одержання продукту витрачається вдвічі менше часу порівняно з іншими методами екстрагування. Вихід БАР у цьому випадку зростає майже на 20 %.

Цікавим способом інтенсифікації масообміну є **псевдозрідження екстракційної системи**, що виникає під час зниження тиску в екстракційному об'єкті за рахунок кипіння екстрагента при нижчих температурах. У процесі кипіння парові бульки, утворюючись і рухаючись із практично рівними швидкостями по всьому шару сировини, створюють (на відміну від різного роду вібрацій) однакові умови в усіх його точках. Внаслідок цього виникає нова фаза, яка відрізняється за густиною від основних взаємодіючих фаз та сприяє енергійнішому рухові частинок і рідини. Процес екстрагування проводять в апаратах колонного типу з псевдозрідженим шаром, що відрізняються простотою будови і невеликою масою. Псевдозрідження системи дозволяє значно прискорити перебіг процесу з одночасним збільшенням ступеня екстрагування БАР. Цей спосіб широко впроваджено в цукровій промисловості, але, на жаль, його недооцінюють у фармацевтичній.

Завдяки таким способам (гідродинамічній кавітації і псевдозрідженню екстракційної системи) у кілька разів скорочується час екстракції, збільшується вихід цільового продукту, в екстракторах відсутні механічні перемішувальні пристрої, а для реалізації процесів цілком придатне існуюче екстракційне устаткування.

Останнім часом у промислово розвинених країнах широко використовують *мікрохвильові технології* для прискорення і підвищення повноти екстракції БАР з рослинної і тваринної сировини.

При механічному способі накладення на середовище коливальних силових полів прискорення дифузійного механізму масопереносу стає оптимальним у ділянці доволі **низьких частот коливань** (3—50 Гц) при малих розмірах частинок. Зовнішньодифузійні процеси тут прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійних частинок, утворення знакоперемінного тиску, кавітації, посилення капілярного

ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів у тканинах рослин. Дію низькочастотних коливань можна віднести до пульсаційних способів розчинення речовини, поєднаних з природною конвекцією, прямим обтіканням, гравітаційним або інерційним способами. У промислових умовах сировину і екстрагент, що міститься в екстракторі, можуть піддавати **високочастотній** (1,5—20 Гц) обробці. У полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше відбувається коа- гуляція білкових сполук. При зменшенні розмірів сольватованих молекул збільшується коефіцієнт їх вільної дифузії, речовини швидше проходять крізь отвори клітинних оболонок, тобто зростає масоперенос речовин у системі «клітина — екстрагент».

Витяжки, отримані **під дією НВЧ-поля**, мають якісно нові хімічні та біологічні властивості, які значно вищі за показники аналогів. Ця технологія дозволяє одержати новий вигляд екстрактів (екстракти олійні кореня валеріани, перцю стручкового, софори японської і т. ін.), які важко отримати традиційними методами. Крім того, матеріально-енергетичні витрати, виробничі витрати і тривалість процесу НВЧ-екстракції значно скорочуються.

Екстрагування сировини із застосуванням кріогенних технологій. Останнім часом використання кріогенних технологій для одержання фітопрепаратів викликає все більшу зацікавленість. Ця технологія дає можливість запобігти руйнуванню БАР упродовж всього процесу виробництва, адже тут відсутні нагрівання і окиснення сировини. При цьому інгібуються такі біохімічні процеси, як перекисне окиснення ліпідів, денатурація і дисоціація білкових молекул, пігментація, які безповоротно змінюють властивості речовин, що містяться в сировині. Кріогенна переробка свіжої рослинної сировини дозволяє зберегти нативну структуру не лише вітамінів, які містяться в ній, але і молекулярних комплексів із широким спектром необхідних людині мікроелементів.

Процес виробництва починається з швидкого заморожування сировини в кріотунелях у присутності рідкого азоту або аргону, оскільки хладонові

компресорні заморожувачі, які здійснюють тривале обдування сировини холодним повітрям, видаляють низькомолекулярні компоненти. Потім сировина піддається багатоетапній кріогенній переробці. На першому етапі проводиться її кріогенне подрібнення в спеціальних кріогенних млинах у парах рідкого азоту при температурах від –100 до –200 °С до частинок розміром 20—30 мкм. Кріоподрібнення різко збільшує питому поверхню фракцій, що переробляються, і підвищує ефективність подальшого етапу переробки — кріосублімаційного фракціонування, яким розділяють кріоподрібнену заморожену сировину на дві фракції: водну і суху. Водна фракція є, власне, низькомолекулярним соком рослин. Для її одержання використовують спеціальні сублімаційні установки з багатокаскадним контуром. Кріогенні панелі основного десубліматора в цих установках охолоджуються до температури –196 °С, що дозволяє сконденсувати на них естери, амінокислоти, вітаміни, мікроелементи та інші молекулярні комплекси з високою біологічною активністю. Практичне застосування цієї фракції відкриває нові обрії в технології лікарських препаратів.

Екстрагування зрідженими газами

Екстракція зрідженими газами — один з перспективних способів екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі речовини, такі як олії ефірні, серцеві глікозиди, фітонциди, гормони рослинні, ліпофільні БАР. При використанні як екстрагента зріджених бутану, бутанпропану, азоту, амоніаку, карбон діоксиду, хладонів (фреонів), аргону та інших речовин, які мають температуру кипіння нижчу від кімнатної, процесів окиснення, розкладання, втрати цінних речовин та їх властивостей під час випаровування не буде, оскільки ці екстрагенти випаровуються при кімнатній температурі. Кількісний вихід ДР в екстрагуванні зрідженими газами досягає 88—98 %, що вище, ніж у відомих способах екстракції.

Нині існують технології одержання хладонами таких препаратів, як олія обліпихи, олія шипшини, каротолін, аромелін, сорбілін тощо, для виробництва яких створені спеціальні екстракційні установки.

Установку, яка призначена для екстракції природних сполук з рослинної

сировини з використанням як екстрагентів **зріджених газів (хладонів)**, зображено на рис. 7.10. Вона є замкненою системою і працює за наступною схемою: до екстракторів *1* через завантажувальний люк за допомогою вакууму подають здрібнену сировину. Із системи вакуумуванням видаляють повітря і заповнюють газоподібним хладоном з балона *2* до створення робочого тиску.

Було помічено, що зі збільшенням розміру частинок сировини різко знижується вихід екстрактивних речовин, тому подрібнення рослинного матеріалу доцільно проводити комбінованими способами до розмірів частинок 0,1—0,2 мкм.

Багато екстрактів, що отримані з використанням зріджених газів, відрізняються вищим вмістом БАР, стійкістю до мікробної контамінації. Особливо це стосується сировини, яка містить поліфенольні сполуки, алкалоїди, глікозиди.

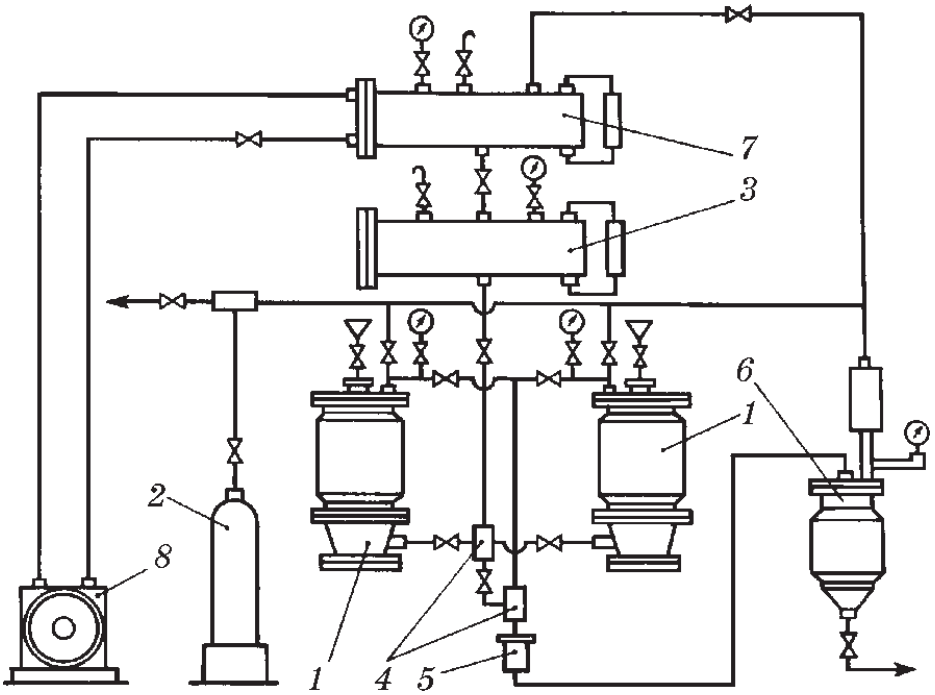


Рисунок 7.10. Схема установки екстракції БАР хладонами

Після досягнення рівноваги тисків в екстрактори *1* подають зріджений хладон з напірних посудин *3*. Розчинник проходить крізь шар сировини, витягує розчинні компоненти і через фільтр *5* зливається у випарник *6*. У випарнику тиск набагато менший, ніж в екстракторах і збірнику, тому екстрагент набуває газоподібного стану і надходить у конденсатор *7*, що охолоджується холодильним

агрегатом *8*. Екстрагент конденсується і у вигляді рідини повертається в напірні посудини *3*, а звідти знову подається на сировину. Таким чином, розчинник опиняється в замкненому циклі і використовується багато разів. Одержаний продукт залишається у випарнику, звідки його періодично зливають. Процес екстрагування здійснюється при робочому тискові 1,0-6,6 МПа (залежить від тиску насиченої пари екстрагента) і температурі 20-25 °С.

Технологія екстрагування з використанням зріджених газів дозволяє істотно скоротити тривалість процесу, зменшити витратні норми сировини і матеріалів і підвищити якість одержаних фітопрепаратів.

Нині освоєний метод **екстракції рослинної сировини рідким карбон діоксидом** (у докритичних ділянках) при кімнатній температурі (не вище 28 °С) і тискові 6,6-7,0 МПа в установках безперервного екстрагування. Заздалегідь подрібнена рослинна сировина завантажується в сітчасті корзини, які встановлюють у контейнери. Останні рухаються в камеру, де відбувається просочення сировини рідким карбон діоксидом. Насичена сировина переходить у іншу камеру, де підтримується знижений тиск. У результаті різкої зміни тиску зріджений газ, що міститься в сировині, різко змінює агрегатний стан, при цьому рідина миттєво скипає, розриваючи сировину на найдрібніші частинки. Пари карбон діоксиду відводяться через циклон. Подрібнена таким чином сировина переходить в екстрактор, де здійснюється протитечійний контакт сировини з розчинником, який надходить зі збірників. Отримана витяжка крізь фільтр прямує в дистилятор, з нього пари йдуть знов у конденсатор, а екстракт періодично відбирають через нижній вентиль. Відпрацьована рослинна сировина після екстракції переміщається до камери, де відбувається випарювання зі шроту залишків зрідженого CO_2 водяною парою. Карбон діоксид, що залишився в шроті, скидається через циклон на зріджування в конденсатор, де знову перетворюється на рідину і потім подається на матеріал. Далі відбувається розвантаження контейнерів зі шротом. Для обробки рослинної сировини рідким карбон діоксидом також використовують батарею перколяторів, послідовно з'єднаних між собою. Екстрагування починається з подрібнення сировини до найдрібнішого або дрібного порошку. Сухий рослинний матеріал

завантажується в екстрактори, герметизується, створюється тиск газоподібного CO_2 до 6,0-7,0 МПа, потім зверху подається рідкий карбон діоксид у три- шестикратному об'ємі від кількості сировини і настоюється при кімнатній температурі від 15 хв до 1,5-3 год залежно від властивостей сировини і діючих речовин. Витяжка фільтрується і подається у випарник, екстрагент випаровується при кімнатній температурі (у парову оболонку подається тепла вода 25-40 °С). Газоподібний CO_2 трубопроводом нагнітається в конденсатор, де знов перетворюється на рідину і потім подається на ма- теріал. Після виснаження сировини в першому екстракторі підключають другий, а перший заповнюється новою порцією сировини і т. д.

У докритичних ділянках (при тиску нижче 73,8 атм) використовується вуглекислий газ у зрідженому стані. Це, окрім деяких відмінностей у технологічному обладнанні, означає зменшення спектру екстрагованих БАР (у порівнянні з надкритичними параметрами), а також істотне збільшення часу, потрібного на проведення одного циклу екстракції (4 год і більше). По суті це варіант рідинної екстракції (аналогічний водно-спиртовій), але з «елегантнішим» розчинником. При всіх позитивних якостях, докритична CO_2-екстракція має такі ж самі вади, як і традиційні екстракційні процеси. При певному підвищенні температури, що зрештою веде до інтенсифікації процесу і дозволяє отримати більший вихід кінцевого продукту, створюється реакційне середовище з пари води і вуглекислого газу, в якому відбуваються структурні зміни деяких БАР рослинної сировини.

Надкритичні параметри (тиск понад 73,8 атм практично при будь-якому спектрі температур) ускладнюють систему, оскільки екстрагент має бути не лише приведений до надкритичних умов — потрібен його потік з певними параметрами, що дозволяє працювати з ним не лише в рідкому або газоподібному станах, але і використовувати перехідні стани (з рідкого в газоподібний і навпаки), можливості і властивості яких поки що вивчені недостатньо. Проте вже зараз науковці отримують цікаві практичні результати. Саме надкритичні (або навіть навколокритичні) параметри різко міняють селективність карбон діоксиду як екстрагента, що дозволяє невеликими змінами температури і тиску регулювати

процес надкритич- ної (НК) екстракції, забезпечуючи якнайповніше витягання БАР при екстрагуванні природної сировини рослинного походження.

І хоча в обох процесах використовується карбон діоксид, екстрагент поводиться в них по-різному. Пояснити це можна саме різною густиною екстрагента, а не окремо тиском чи температурою. Більше того, з підвищенням температури в докритичній ділянці, спостерігається різке зниження розчинювальної здатності карбон діоксиду, яка є функцією, що залежить від тиску і температури. Власне, при підвищенні температури екстракції в докритичній ділянці запускається метод парової екстракції, оскільки вуглекислий газ просто закипає.

Технологічний процес забезпечує обробку широкого спектру сировини з контрольованою концентрацією необхідних БАР, дає можливість екстрагувати як тверду, так і рідку сировину, а також дозволяє обробляти сировину тваринного походження. Екстрагування твердої сировини відбувається в екстракторах порційно, тоді як рідка сировина екстрагується безперервно в протитечійних колонах.

Європейська База даних організацій (DASFAF — Developments and Applications of Supercritical Fluids in Agricultural and Fisheries) підтвержує, що сьогодні у світі популярна саме надкритична флюїдна CO_2- екстракція, яка є важливою галуззю техніки високого тиску. Адже цей процес високорентабельний, більш технологічний і дозволяє отримувати безліч усіляких продуктів, на відміну від докритичної CO_2-екстракції, де процес мало керований і дозволяє отримувати лише CO_2-екстракт із сумою екстрагованих речовин.

РЕКУПЕРАЦІЯ ЕКСТРАГЕНТІВ З ВІДПРАЦЬОВАНОЇ СИРОВИНИ

У відпрацьованій рослинній сировині — шроті — утримується два-три об'єми екстрагента по відношенню до маси сировини. Цей екстрагент ***рекуперують*** (від лат. ***recuperatio*** — повернення, одержання знов), тобто витягують різними методами і повертають у виробництво. Рекуперувати етанол зі шроту можна двома способами: вимиванням водою і перегонкою з водяною парою.

На невеликих фармацевтичних підприємствах рекуперацію етанолу зі шроту проводять **методом вимивання водою**. Шрот після преса заливають у посудинах водою і настоюють протягом 1,5 год. При цьому етанол дифундує із сировини у воду. Після чого зі швидкістю перколювання отримують «промивні води», кількість яких залежить від концентрації екстрагента. Так, для рекуперації 70 %-вого етанолу отримують майже п'ять об'ємів промивних вод по відношенню до сировини, для 40 %-вого етанолу отримують приблизно три об'єми. Ці води містять 5—30 % етанолу і значну кількість баластних речовин. Вони є каламутними рідинами, мають запах летких речовин рослинного матеріалу, псуються при зберіганні.

Тому промивні води (первинний рекуперат) піддають простій перегонці в спеціальних установках з метою зміцнення і очищення етанолу. Промивні води в посудині *1* нагрівають до кипіння електронагрівачем *2*, газом чи будь-яким іншим доступним підприємству теплоносієм. Пари спирту з водою, що утворюються, надходять у конденсатор *3*, з якого конденсат потрапляє в збірник відгону *4*. При цьому отриманий відгін (вторинний рекуперат) містить максимально 80 % спирту, який може бути ви- користаний для розведення міцного етанолу під час приготування екстрагента. Середній вихід спирту в регенерації вказаним методом складає приблизно 50 % від кількості етанолу, що залишається в шроті.

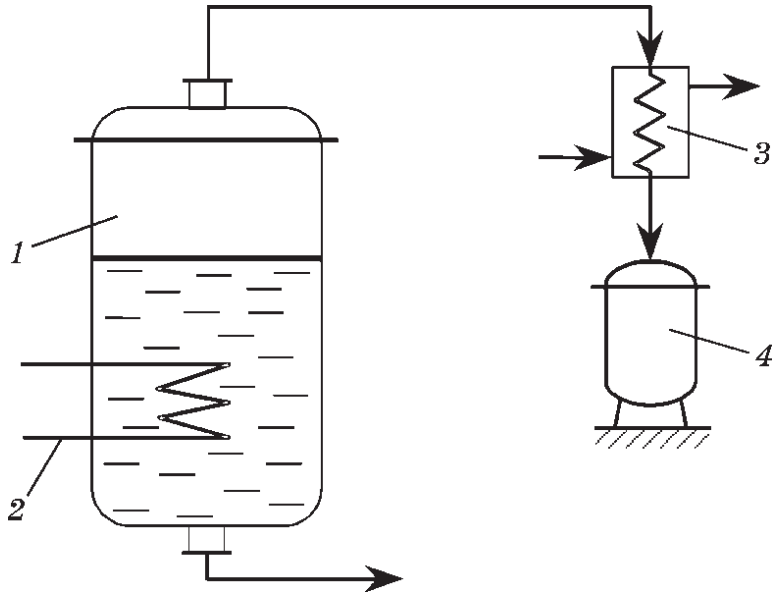


Схема установки простої перегонки

На великих фармацевтичних заводах рекуперацію екстрагента зі шроту проводять в перколяторах після повного зливання витяжки **методом перегонки з водяною парою** (рис. 7.12). Для прискорення процесу рекуперації одночасно використовують «глуху» і «гостру» пару. «Глуху» пару подають в оболонку *1* перколятора *2* через штуцер *5*. «Гостра» пара подається через нижній штуцер *4* і змішується із сировиною *3*. У результаті такої подачі теплоносія сировина швидко прогрівається. Етанол, що міститься в сировині, закипає і видаляється з верхньої частини перколятора через патрубок *6* разом з парами води. Суміш парів спирту і води прямує в теплообмінник *7*, з якого конденсат потрапляє в збірник відгону *8*.

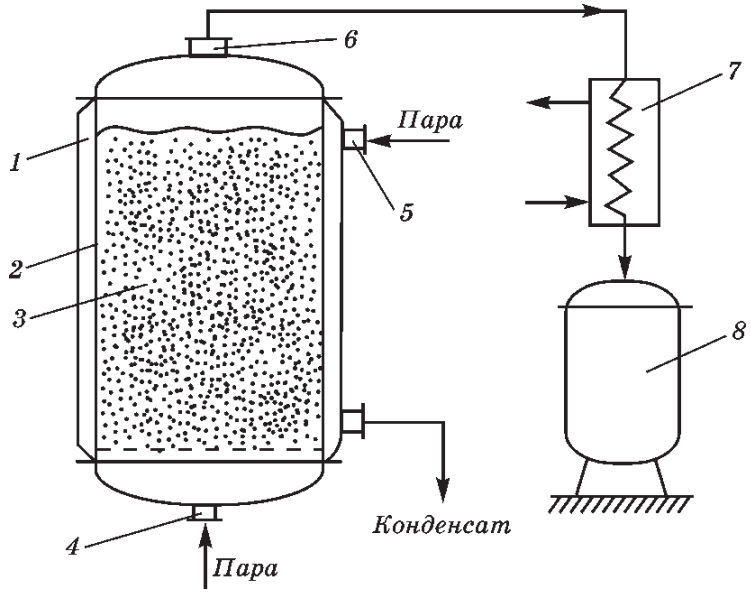


Схема рекуперації екстрагента зі шроту методом перегонки з водяною парою

Відгін спирту, отриманий у процесі обробки рослинного матеріалу «гострою» парою, — це прозора рідина зі слабким запахом. Вміст етанолу в ньому складає близько 55—65 %. Регенерують цим методом приблизно 95 % спирту, що залишається в рослинному матеріалі.

Отриманий відгін використовують як екстрагент, якщо його концентрація відповідає вимогам. За інших концентрацій відгін використовують у приготуванні екстрагента для сировини того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини переганяються разом з етанолом. Рекуперати й відгони, що містять 30—40 % етанолу і вище, можуть бути зміцнені та очищені

ректифікацією.

Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) — процес розділення суміші рідин, що взаємно змішуються і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні компоненти та їх очищення.

Для проведення процесу ректифікації застосовують ректифікаційні установки безперервного і періодичного типів. Як правило, такі установки складаються з ректифікаційної колони, перегінного куба, дефлегматора, конденсатора-холодильника і збірника. Головною частиною будь-якої установки є ректифікаційна колона — циліндричний апарат висотою 15— 30 м, діаметром від 1 до 6 м.

Залежно від внутрішньої будови колони підрозділяють на насадкові, сітчасті, ковпачкові, плівкові, роторні, краплинно-струменеві та ін. Головна їх функція — забезпечення найбільшого контактування пари низькокиплячого компонента, що піднімається знизу, з рідкою фазою, що стікає зверху.

Відгін подають у перегінний куб, що обігрівається «глухою» парою або ТЕНами, і доводять до кипіння. Пари, що утворюються, піднімаються в ректифікаційну колону, яка зрошується флегмою, де і відбувається розділення низькокиплячого і висококиплячого компонентів, зміцнення, а також очищення від домішок. Далі пари спирту потрапляють у дефлегматор, звідки у вигляді конденсату після охолодження надходять у збірник.

У результаті ректифікації етанольних рекуператів отримують очищений етанол і зміцнений до максимальної концентрації 97,1 %.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1.Які собливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою ?

2. Що таке процес інфрачервоного сушіння.

3. Яка основа акустичного сушіння?

4. В чому складається процес молекулярної дифузії.

5. Якою може бути конвективна дифузія?

6. Які існують стадії процесу екстрагування ?

7. На щому грунтується спосіб екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля ?

8.Який механізм використовують при екстрагуванні електроімпульсною дією?

9. Що таке екстрагування з використанням електроплазмолізу ?

10. Яку можливість дає технологія екстрагування сировини із застосуванням кріогенних технологій?

11. З чого складається спосіб екстрагування зрідженими газами?

12.Що таке процес рекуперації екстрагентів з відпрацьованої сировини.

13. Для щого застосовують процес ректифікації?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1.Які особливості процес інфрачервоного сушіння?

2.В чому складається процес екстрагування?

3.Які особливості спосібу екстрагування зрідженими газами?

4.Як пояснити процес рекуперації екстрагентів з відпрацьованої сировини?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного

факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 6

Тема: Методи екстрагування (мацерація, ремацерація, перколяція, протечіне екстрагування, циркуляційне екстрагування.). Екстрагування зрідженими газами.-2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування.

Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику методам екстрагування та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості.

Основні поняття:

Мацерація -метод мацерації, або настоювання, (від лат. Maceratio - вимочування) був широко поширений для одержання настойок. В даний час його застосування поступово скорочується, бо при екстрагуванні цим методом важко досягти повноти витягання лікарських речовин з рослинного матеріалу.

Перколяція (від лат. Percolation - проціджування через ...). Проціджування екстрагента через рослинний матеріал з метою добування розчинних в екстрагентів речовин..

Протечійне екстрагування. - полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої.

Ціркуляційне екстрагування.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	**2**	**3**	**4**	**5**
I 1. 2. II 3.	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. 1. Виробництво екстракційних препаратів. 2. Теоретичні основи екстрагування. 3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою. 4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики.	 I II III	 Лекція комбінова Слайди Список літератури, питання, завдання.	1% 2% 90%

III 4. 5. 6.	5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування. 6.Вимоги до екстрагентів. 7. Мацерація 8. Перколяція. 9.Протечійне екстрагування 10. Ціркуляційне екстрагування *Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.			2% 3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Класифікація методів екстрагування.

2. Теоретичні основи екстрагування.

3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.

4. Особливості методів екстрагування і їх кількісні характеристики.

5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.

7. Мацерація

8. Перколяція.

9. Протечійне екстрагування.

10. Ціркуляційне екстрагування.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

МЕТОДИ ЕКСТРАГУВАННЯ

Класифікація методів екстрагування

Усі існуючі способи екстрагування за характером перебігу процесу класифікують на статичні і динамічні. У статичних методах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють певний час. У динамічних — передбачається безперервна зміна екстрагента або сировини та екстрагента.

За періодичністю процесу виділяють *періодичні* — коли подача сировини (екстрагента і рослинного матеріалу) в екстракційні апарати здійснюється періодично і *безперервні* (з безперервною подачею сировини).

За досягненням стану рівноваги — *рівноважні* та *нерівноважні.*

За кількістю ступенів рівноваги розрізняють *одноступінчаті* та *багатоступінчаті* методи.

За напрямом потоку екстрагента і сировини — *прямотечійні* (екстрагент і матеріал в одному потоці) і *протитечійні* (активний рух назустріч один до одного екстрагента і рослинного матеріалу).

За закінченістю циклу — *із закінченим* та *незакінченим циклом*.

За розподіленням сировини — з рівним розподіленням ЛРС і нерівним розподіленням**.**

За швидкістю процесу екстрагування сировини — *швидкоплинні* та *повільноплинні* методи**.**

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу.

Мацерація і ремацерація

Метод ***мацерації*** (від лат. *maceratio* — вимочування), або ***настоювання***, раніше був дуже поширений. Зараз мацерація в її «класичному» варіанті не відповідає вимогам інтенсифікації виробництва і використовується лише в окремих випадках.

Мацерація. Подрібнену сировину з розрахованою кількістю екстрагента

завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15— 20 °С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обумовлені терміни, то настоювання проводять 7 діб. У наш час настоювання для кожного ви- ду сировини встановлюють вивченням кінетики екстрагування. Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають. Відпрацьовану сировину (шрот) промивають невеликою кількістю екстрагента, знову віджимають і додають витяжку — до тієї, що злита раніше, після чого всю витяжку відстоюють і доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Перевага цього способу полягає у його простоті. Вадами виступають неповнота екстракції діючих речовин, надмірна тривалість процесу, високий вміст баластних речовин у витяжках (ВМС, пектини, слизи, білки і т. ін.), трудомісткість (подвійне пресування і промивання шроту).

Цей метод малоефективний. Зараз розроблені і впроваджуються нові форми мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. З метою інтенсифікації екстрагування матеріалу процес проводять з використанням ремацерації (ступінчатого настоювання), мацерації з примусовою циркуляцією екстрагента, відцентрової екстракції в мацераційних баках (центрифугах), що обертаються, та ін. Значне прискорення вільної дифузії в екстрагенті, який омиває сировину, досягається застосуванням вібрації та пульсації суміші здрібненої сировини і екстрагента.

Ремацерація, або **дробна мацерація**. У цьому способі загальну кількість екстрагента ділять на 2—4 частини і послідовно настоюють сировину з першою частиною екстрагента, потім з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час настоювання залежить від властивостей рослинного матеріалу. У процесі настоювання рослинний матеріал набухає і поглинає від однієї до трьох частин екстрагента, тому використовують незначний надлишок екстрагента. Рекомендовано застосування екстракторів-пресів для примусового видалення витяжки із сировини. Таке проведення процесу екстрагування дозволяє за короткий час повніше виснажити сировину, оскільки постійно створюється висока різниця концен- трацій у сировині та екстрагенті.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента. Проводиться в мацераційному баку *1* (рис. 7.1) з перфорованим дном *3*, на яке укладають

фільтрувальний матеріал *2* і ЛРС. Екстрагент за допомогою насоса *4* прокачується крізь сировину до досягнення рівноважної концентрації. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів. Примусовою циркуляцією екстрагента проводять також дробну мацерацію. У цьому випадку досягається більш повне виснаження сировини при таких же витратах екстрагента.

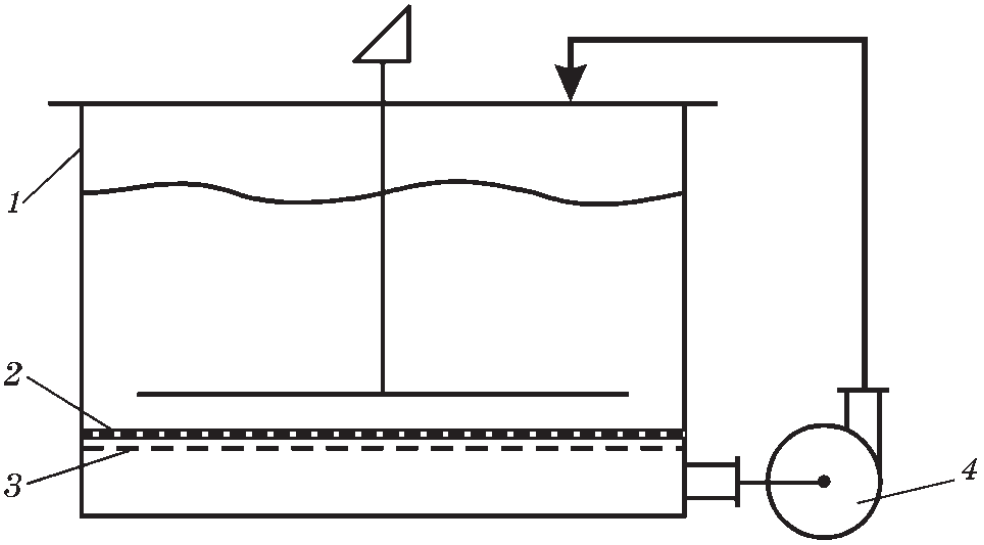


Схема мацераційного бака з циркуляцією екстрагента

Серед інших способів інтенсифікації мацерації слід назвати: екстракцію з одночасним *подрібненням сировини в середовищі екстрагента* за допомогою швидкохідних мішалок, роторно-пульсаційного апарата (РПА); ремацерацію, що супроводжується *пресуванням сировини на гідравлічних пресах або вальцях*. У останньому випадку процес повторюється до досягнення рівноважних концентрацій. Метод дозволяє скоротити втрати діючих речовин і екстрагента, оскільки в шроті залишається невеликий об'єм витяжки, а в готовій витяжці міститься висока кількість екстрактивних речовин

Перколяція

Перколяція (від лат. *percolatio* — проціджування крізь), тобто проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в резервуарах різної конструкції, які називають перколяторами-екстракторами. Вони можуть бути циліндрової (рис. 7.2, *а*) або конічної (рис. 7.2, *б*) форми, з паровою оболонкою (рис. 7.2, *в*) або без неї, можуть перевертатися або саморозван тажуватися. Виготовляють їх з неіржавіючої сталі, алюмінію, лудженої міді та інших

матеріалів. У нижній частині перколятора є перфорована сітка *2*, на яку поміщають фільтрувальний матеріал *1* (мішковину, полотно тощо), і завантажують сировину. Циліндрові перколятори зручні під час вивантаження сировини, конічні —забезпечують рівномірне екстрагування.

Метод перколяції включає три стадії, які відбуваються послідовно одна за одною: *замочування сировини, настоювання, власне перколяція*.

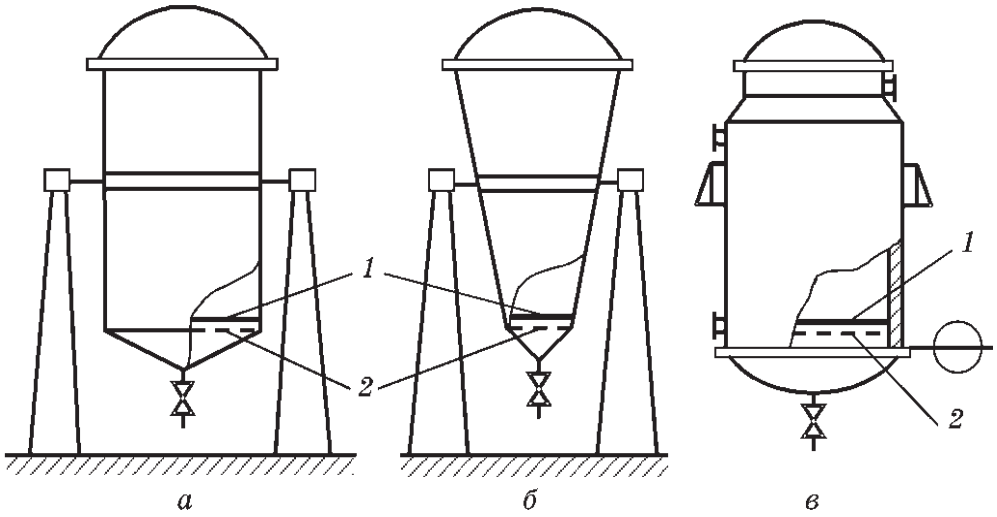


Схема перколяторів-екстракторів

Замочування сировини (набухання) проводять поза перколятором. Частіше для цього використовують мацераційні баки або інші посудини, з яких зручно вивантажувати замочену сировину. Для замочування використовують від 50 до 100 % екстрагента відносно маси сировини. Після перемішування сировину залишають на 4—5 год у закритій посудині. За цей час екстрагент проникає між частинками рослинного матеріалу і всередину клітин, сировина набухає і збільшується в об'ємі. Водночас починається розчинення речовин всередині клітини.

У виробничих умовах замочування іноді поєднують з настоюванням, але, якщо сировина здатна сильно набухати, стадію замочування обов'язково проводять в окремій посудині, оскільки внаслідок великого збільшення об'єму в перколяторі вона може сильно спресуватися і взагалі не пропустити екстрагент.

Настоювання — друга стадія процесу перколяції. Набухлий матеріал завантажують у перколятор на перфороване дно з оптимальною щільністю, аби в сировині залишалося якомога менше повітря. Щільність укладання сировини має

певне значення, оскільки оптимальне ущільнення сприятиме екстрагуванню, однак може виникати поперечна нерівномірність руху екстрагента, що в результаті уповільнить процес екстракції. Якщо сировина здатна легко злежуватися, її укладають шарами, перекладаючи спеціальними ситоподібними прокладками. Зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискують перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб максимально витіснити повітря. Можна за вантажувати матеріал у мішок з фільтрувального матеріалу, який запов- нює всю місткість перколятора. У верхній частині мішок зав'язують і кладуть гніт. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзеркала» — шару, висота якого над сировиною має бути приблизно 30—40 мм, і про- водять настоювання протягом 24 год (для сировини, що легко екстрагується) або 48 год (для сировини, що важко екстрагується). За цей час буде досягнуто рівноважної концентрації. Для деяких видів сировини час настоювання може бути скорочений.

Власне перколяція — безперервне проходження екстрагента крізь шар сировини та збирання перколяту. При цьому зливання перколяту і одночасну подачу зверху екстрагента проводять зі швидкістю, що не перевищує 1/24 або 1/48 робочої місткості перколятора за 1 год. Насичена витяжка витісняється з рослинного матеріалу струменем свіжого екстрагента і створюється різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, у сировині і екстрагенті. Швидкість перколяції має бути такою, щоб встигла відбутися дифузія екстрагованих речовин у витяжку.

Етапи перколяції під час одержання екстрактів нічим не відрізняються від перколяції у виробництві настойок. Відмінність полягає лише в зби ранні готових витяжок. При приготуванні настойок перколяцію закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів (залежно від властивостей сиро- вини) витяжки по відношенню до маси завантаженої сировини. Для рідких екстрактів витяжку розділяють на дві порції. Першу порцію в кількості 85 % від маси сировини збирають в окрему посудину. Потім продовжують перколювання в іншу посудину, до повного виснаження сировини. При цьому отримують у 5—8 разів (відносно маси завантаженої в перколятор сировини) більше слабкої витяжки, яку називають «відпуском». Цей «відпуск» упарюють під вакуумом при

температурі 50—60 °С до 15 % щодо маси сировини, завантаженої в перколятор. Після охолодження цей згущений залишок змішують з першою порцією одержаного продукту і отримують витяжку в співвідношенні 1:1.

Реперколяція

***Реперколяція*,** тобто *повторна (багаторазова) перколяція*, дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагента і отрима- ти концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. У всіх випадках процес проводять у кількох перколяторах (від 3 до 10), які працюють у взаємозв'язку — так званій батареї перколяторів. Чим важче екстрагується сировина, тим більша кількість перколяторів входить до батареї. У батареї зливання готового продукту проводять з «головного» пер- колятора, в якому завжди свіжа сировина, а свіжий екстрагент подають у «хвостовий» перколятор, де найбільш виснажена сировина. Витяжкою з «хвостового» перколятора обробляють сировину в попередньому перколяторі, і так по всій батареї — у наступних перколяторах сировина екстра- гується витяжками, які отримані з попередніх. Таким чином, від першого до останнього перколятора в батареї здійснюється протитечійний рух екстрагента. У міру виснаження сировини змінюється положення «головного» і «хвостового» перколяторів.

Існують різні варіанти реперколяції: з розподілом сировини на рівні і нерівні частини, із закінченим і незакінченим циклом тощо. Деякі з них дозволяють отримати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом проводиться в батареї перколяторів. Кількість перколяторів у батареї залежить від властивостей сировини: чим важче екстрагується сировина, тим більша кількість перколяторів монтується в батареї.

Сировину, розділену на рівні частини, завантажують в перколятори (рис. 7.3). У перколяторі *I* сировину замочують для набухання, яке триває 2—6 год, після чого в перколятор подають екстрагент (до «дзеркала») і настоюють упродовж 24 год.

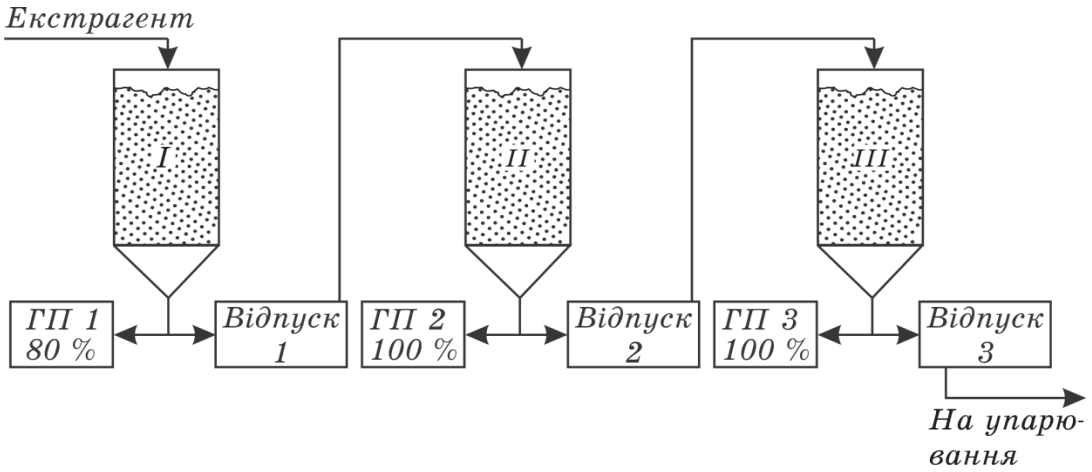


Схема реперколяції з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом

Потім перколюють в окрему посудину і отримують 80 % готового продукту до повного виснаження сировини в іншу посудину — отримують «відпуск *1*». Цим відпуском *1* проводять замочування, настоювання і перколяцію сировини в перколяторі *II*, з якого отримують готовий продукт (*ГП 2* — 100 %) у кількості, що дорівнює 100 % від маси сировини в цьому перколяторі, і відпуск *2*. Відпуском *2* проводять замо- чування, настоювання і перколяцію сировини в перколяторі *III*, з якого отримують готовий продукт (*ГП 3* — 100 %) у кількості, що дорівнює 100 % від маси сировини в цьому перколяторі, і відпуск *3*.

Так проводять процес у кожному наступному перколяторі, якщо їх більше трьох. Відпуск останнього перколятора упарюють (концентрують) до 20 %, яких не вистачає готовому продуктові, злитому з першого перко- лятора. При цьому одержують на 300 кг сировини рідкого екстракту: 80 + 100 + 100 + 20 = 300 л (кг), тобто у співвідношенні 1:1.

Реперколяція з розподіленням сировини на рівні частини, з незакінченим циклом (рис. 7.4). Першу порцію сировини, призначену для завантаження, заздалегідь замочують рівним або половинним об'ємом екстрагента відносно маси сировини. Після набухання протягом 2-4 год матеріал укладають у перколятор *I* і настоюють 24 год з подвійним відносно маси сировини об'ємом екстрагента.

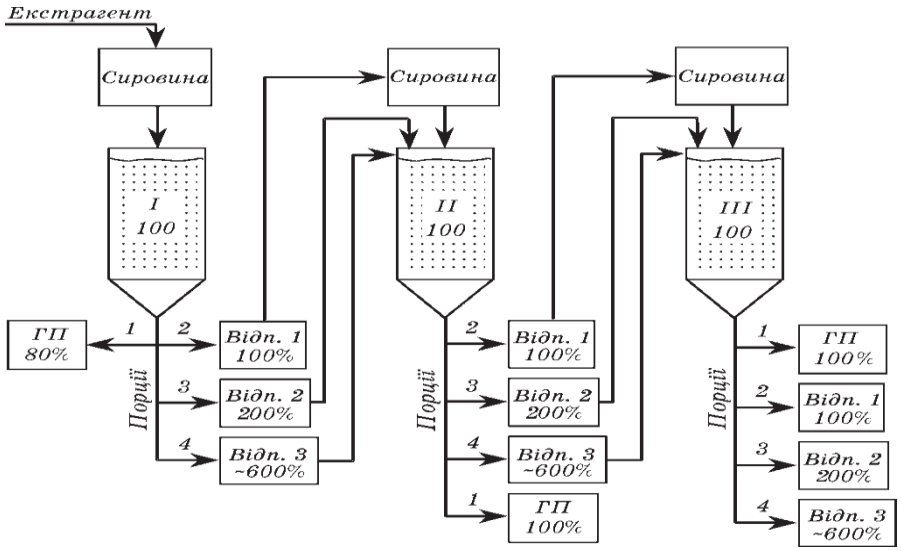


Схема перкоряції з розподіленням сировини на рівні частини, з незакінченим циклом.

По закінченні вказаного часу проводять перколяцію до повного виснаження сировини з розділенням витяжки: на першу порцію в кількості 80 % від маси сировини, яку вважають готовим продуктом; другу порцію (менш концентрована витяжка) — у кількості, що дорівнює масі сировини і призначена для замочування сировини для перколятора *II*; третю порцію (відпуск *2*) — у двократній кількості щодо маси сировини і призначену для настоювання сировини в перколяторі *II*; четверту порцію (відпуск *3*) — у кількості, що приблизно в шість разів перевищує масу сировини і призначена для екстрагування (перколяції) сировини в перколяторі *II*. З перколятора *II* отримують 100 % готового продукту (*ГП*) від маси сировини в перколяторі і збирають відпуски для роботи із сировиною в наступному перколяторі. З останнього перколятора отримують 100 % готового продукту і відпуски, які використовують для обробки наступної партії аналогічної сировини. Усі порції готового продукту, отримані з кожного перколятора, об'єднують.

Перкоряція з розподілом сировини на нерівні частини. Згідно з фармакопеями США і Німеччини, вихідну сировину завантажують в перколятори у співвідношенні 5:3:2 і 5:3,25:1,75 відповідно і екстрагують. Перколят збирають за два прийоми без подальшого упарювання витяжок. Ці методи використовують невеликі виробництва для одержання незначної кількості продукту, оскільки в наведених модифікаціях перкоряції сировина виснажується не повністю.

Реперколяція з циркуляційним перемінюванням. Цей спосіб дозволяє скоротити час екстрагування за рахунок циркуляційного перемішування в кожному перколяторі в процесі настоювання за допомогою від- центрового насоса. У міру виснаження сировини в перколяторі *I* хвостовим стає перколятор *II* (тобто в нього подаватимуть свіжий екстрагент), а головним — колишній перший, з якого вивантажили виснажену сировину (шрот) і завантажили свіжу.

Метод дозволяє максимально виснажити сировину в кожному перколяторі, скоротити час екстрагування до мінімуму, оскільки при циркуляції екстрагента досягнення рівноважної концентрації відбувається швидше.

Протитечійне екстрагування

Суть методу протитечійного екстрагування полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений рослинний матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентровану витяжку збирають з екстрактора зі щойно завантаженої сировини. Протитечійний принцип подачі сировини і екстрагента, безперервне переміщення не лише рідкої, але й твердої фази сприяють досягненню високої різниці концентрацій, конвективній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної поверхні екстракції, а це значною мірою інтенсифікує процес.

Такий варіант екстрагування проводиться різними способами: у *батареї екстракторів*, коли сировина перебуває в нерухомому стані, а рухається лише екстрагент; в *екстракторах безперервної дії*, де сировина і екстрагент рухаються назустріч одне одному. Метод протитечійної безперервної екстракції застосовується для масового виробництва, пов'язаного з переробкою великої кількості ЛРС.

Безперервне протитечійне екстрагування з перемінюванням сировини і екстрагента.

Рослинний матеріал за допомогою транспортних пристроїв — шнеків, ковшів, дисків, стрічок, скребків або пружинно-лопатевих механізмів — переміщується назустріч рухомому екстрагенту. Сировина, що безперервно подається в екстракційний апарат, рухається протитечією до екстрагента. При цьому свіжа сировина контактує з насиченим екстрактивними речовинами екстрагентом, який

ще більше насичується, оскільки в сировині концентрація ще вища. Виснажена сировина екстрагується свіжим екстрагентом, який ще повніше витягує екстрактивні речовини, що залишилися. За теорією екстрагування, цей спосіб найбільш ефективний, тому що в кожний момент процесу і в будь-якому поперечному перерізі по довжині (або висоті) апарата існує різниця концентрацій БАР у сировині та екстрагенті, що дозволяє з найбільшим виходом і найменшими витратами проводити процес. Крім того, безперервні процеси піддаються автоматизації, що дозволяє уникнути трудомістких робіт із завантаження і вивантаження сировини з екстракторів.

Екстрагування проводиться в екстракторах різної конструкції: ***шнековому горизонтальному, шнековому вертикальному, дисковому, пружинно-лопатевому*** і т. ін.

Дисковий екстрактор складається з двох труб *1*, розташованих під кутом і з'єднаних знизу камерою *2*. Труби забезпечені паровими оболонками *3*. Верхні кінці труб входять у корито *4* зі встановленими в ньому двома обертовими зірочками *5*, через які проходить трос *6*. На трос насаджені дірчасті (перфоровані) диски *7*. Трос із дисками проходить крізь похилі труби і нижню камеру із зірочкою *5*. Зірочки приводяться в рух електродвигуном. Перед початком роботи екстрактор через патрубок *8* заповнюють екстрагентом. Трос з дисками починає рух і одночасно з бункера *9* на диски рухомого троса подається сировина. Сировина опускається від місця завантаження донизу, проходить через нижню камеру, потім піднімається по другій трубі, там вивантажується в корито *4* і далі спрямовується в збірник *10*. Одночасно через патрубок *8* з певною швидкістю подають екстрагент. Насичена витяжка виводиться з екстрактора через патрубок *11*, забезпечений фільтрувальною сіткою, і накопичується в збірнику *12*.

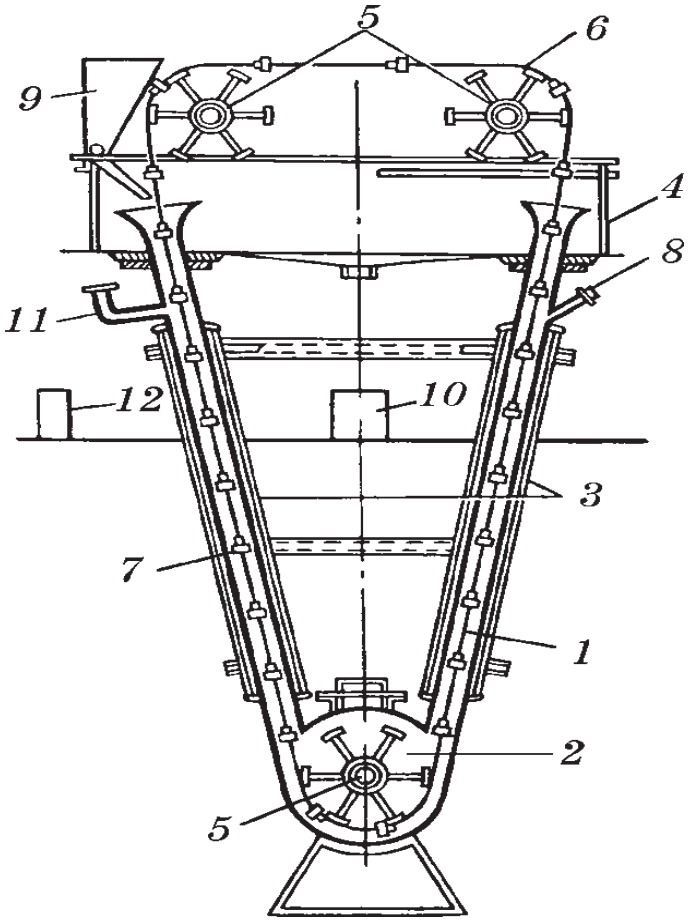


Схема дискового екстрактора

Пружинно-лопатевий екстрактор (рис. 7.6) складається з корпуса *1*, розділеного на секції. У кожній секції є вал *7* з барабаном *6*, на якому закріплено два ряди пружинних лопатей *4*. Кожний вал приводиться в рух. У днищі апарата знаходиться камера підігріву *5*. Витяжки збираються в камері *8* і виводяться через штуцер *9*. Подрібнений, підготовлений матеріал з бункера *11* за допомогою живильника *10* надходить у першу секцію екстрактора, де знаходиться екстрагент. Тут сировину за допомогою пружинних лопатей занурюють в екстрагент і рухають далі, притискаючи до стінки секції, де відбувається часткове відділення екстрагента. При виході лопатей із секції вони випрямляються і перекидають вологу сировину в сусідню секцію. Так сировина переходить в другу, третю і наступні секції і прямує до транспортера *3*. Екстрагент з патрубка надходить в останню секцію, рухається протитечійно сировині і збирається в

камері *8*. Випробування екстрактора на різній рослинній сировині (корені солодки і валеріани, трава горицвіту і полину) показали, що виснаження сировини в ньому закінчується за 75—120 хв і може прово- дитись у широкому діапазоні температур.

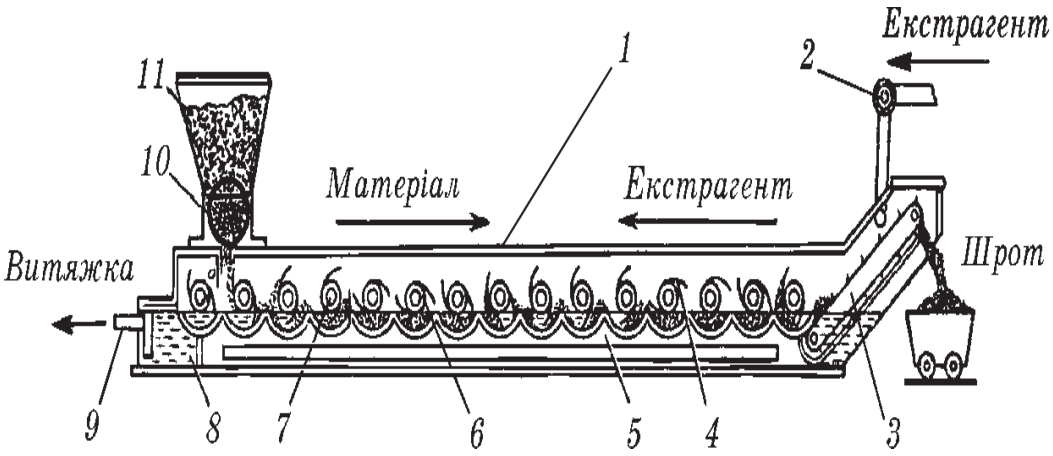


Схема пружинно-лопатевого екстрактора

До переваг цього екстрактора слід віднести те, що на сировину чиниться механічна дія, яка суттєво збільшує вихід екстрактивних речовин. До вад — велика кількість обертових валів апарата, які ускладнюють його обслуговування і підвищують втрати електроенергії.

Циркуляційне екстрагування

Метод ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легколеткого екстрагента. Екстракційна установка працює в замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарата Сокслета (рис. 7.7). Вона складається із комуніційованих між собою перегінного куба *1*, екстрактора *3*, холодильника-конденсатора *5*, збірника конденсату *4*.

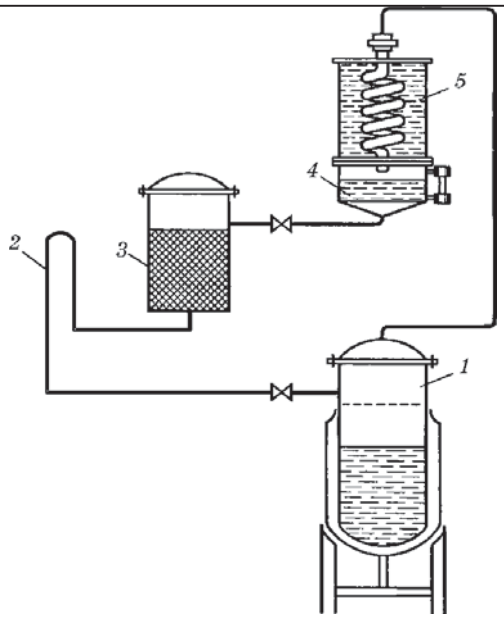


Схема циркуляційного апарата типу Сокслета

Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники, що мають низьку температуру кипіння,— етер етиловий (34,5 °С), хлороформ (61,3 °С), метиленхлорид (40,0 °С) або їх суміші. Спирт етиловий (навіть 96 %) тут непридатний, оскільки він адсорбуватиме вологу, яка міститься в сировині, і змінюватиме свою концентрацію, що спричинить зміни температури кипіння і екстрагувальної здатності.

Сировину завантажують в екстрактор *3*, заливають екстрагентом трохи нижче за петлю сифонової трубки *2* і настоюють. Одночасно у випарний апарат збірника *4* подають в екстрактор стільки екстрагента, скільки потрібно, щоб витяжка досягла верхнього рівня петлі сифона і по- чала переливатися у випарний апарат, який починають обігрівати. Пари екстрагента, що утворюються, піднімаються в конденсатор *5*, яким слугує змійовиковий теплообмінник, а з нього — у збірник. Далі екстрагент по- трапляє на сировину. При поступовому заповненні екстрактора, коли рівень екстрагента досягне певної величини, відбудеться зливання витяж- ки через сифон. Насичена витяжка знов надійде у випарювальний апарат.

Циркуляція екстрагента проводиться багато разів, до повного вис- наження сировини. Отриману витяжку концентрують відгоном екстрагента у приймач. У випарювальному апараті залишається концентрований розчин

екстрактивних речовин. Методом циркуляційного екстрагування отримують значну кількість густих екстрактів.

Цей метод характеризується високим виходом БАР і максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагента, створенням високої різниці концентрацій на межі розділення фаз (оскільки на сировину щоразу подається чистий екстрагент) і скороченням загальної тривалості екстрагування. До недоліків методу слід віднести тривалий температурний вплив на екстрактивні речовини і значні витрати теплоносія.

Інтенсивні методи екстрагування

З розвитком виробництва екстракційних препаратів були впроваджені нові способи обробки рослинної сировини, з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Для підвищення ефективності екстрагування БАР його проводять по-різному — у турбулентному потоці екстрагента, при вібрації, пульсації рідини крізь шар сировини, із застосуванням ультразвуку, електричною обробкою матеріалу тощо.

Вихрова екстракція, або **турбоекстракція,** побудована на вихровому, дуже інтенсивному перемішуванні сировини і екстрагента швидкохідними багатолопатевими пропелерними або турбінними мішалками, які обертаються зі швидкістю 8000—13000 об/хв. Рух рідини відбувається за спіралеподібними траєкторіями і має форму тора. Кожна частинка рідини, яка рухається всередині вихру, здійснює ще й коливальний рух. У процесі екстрагування в таких умовах змінюється спосіб обтікання частинок сировини екстрагентом, товщина ламінарного шару стає мінімальною, конвективна дифузія відбувається миттєво. Висока швидкість перемішування створює умови нерівномірного тиску на потік суміші, при цьому в системі виникає ефект кавітації і пульсації, що позначається на швидкості внутрішньої дифузії. Час екстрагування скорочується до 10 хв. При інтен- сивному перемішуванні відбувається здрібнення сировини, тому до процесу екстрагування додається процес вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин. Витяжки отримують насиченими, але в них залишається багато дрібних частинок рослинного

матеріалу, що значно ускладнює подальше очищення. До інших недоліків цього способу можна віднести підвищення температури під час роботи мішалок, що може впливати на збереження БАР і спричиняти втрати екстрагента.

Екстрагування сировини за допомогою роторно-пульсаційного апарата (РПА). Цей спосіб ґрунтується на багатократній циркуляції сировини і екстрагента, що подаються в екстрактор за допомогою РПА. У цих апаратах є два коаксіально розташовані ротори-циліндри з отворами. Під час роботи РПА відбувається механічне здрібнення частинок, виникають інтенсивна турбулізація і пульсація оброблюваної суміші. Сировину завантажують в екстрактор і заливають екстрагентом, РПА встановлюють нижче за днище екстрактора. Рідка фаза надходить у РПА через штуцери, а сировина — за допомогою шнека. З РПА суміш твердого матеріалу і екстрагента піднімається і через штуцер подається в екстрактор з мішалкою. Процес повторюється до одержання концентрованої витяжки (до рівноважної концентрації). При цьому відбувається одночасно екстрагування і подрібнення. Як екстрагенти використовують дихлоретан, метиленхлорид, мінеральні масла та рослинні олії. Застосування РПА ефективне для одержання настойок календули і валеріани, таніну з листя скумпії, каротиноїдів і оксиметилентетрамінів з плодів шипшини, оксіантрахінонів з кори жостеру ламкого і т. ін. У всіх випадках підвищується продуктивність і збільшується вихід екстрактивних речовин. Недоліки методу — розігрівання системи і можливе випаровування екстрагента, інтенсивне подрібнення сировини і утворення каламутних витяжок.

Для інтенсифікації екстрагування лабораторією технології фітохімічних виробництв ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблено спосіб **фільтраційної екстракції**, який дозволяє працювати з тонко здрібненою рослинною сировиною. Спосіб заснований на процесах розчинення та змивання речовин з високорозвиненої поверхні рослинного матеріалу в динамічних нерівноважних умовах. Це дозволяє значно скоротити час екстракції, збільшити вихід БАР до 90 % та одержати висококонцентровані витяжки. Запропонований спосіб та розроблена на його основі технологія дозволяють замінити батарею перколяторів на один фільтраційний екстрактор, механізувати й автоматизувати процеси

завантаження і вивантаження рослинного матеріалу та регенерації екстрагента.

В останні десятиліття для прискорення масопереносу в екстракційних процесах дедалі більше застосовують ***коливання.*** Однією з головних причин є те, що при коливанні створюються мікроструктури в течіях, які впливають на процес значно більше, ніж значні вихрові рухи. Гідродинамічна кавітація дозволяє інтенсифікувати процес масопередачі за рахунок руйнівної дії кумулятивних мікропотоків розчинника шляхом високошвидкісного проникнення їх в частинки твердої або рідкої фаз. При цьому здрібнену сировину укладають в екстракційний апарат у пакетах з фільтрувального матеріалу, а рециркуляцію екстрагента проводять насосом через кавітаційні генератори (гідродинамічний, ультразвуковий, імпульсно-вихровий, електро-магнітний).

Ультразвукова (акустична) екстракція. Для інтенсифікації процесу екстрагування ефективним є застосування ультразвукових коливань. При цьому прискорюється екстрагування і досягається повнота витягання діючих речовин. Джерело ультразвуку (УЗ) поміщають в оброблюване середовище або кріплять до корпуса екстрактора в місці, заповненому екстрагентом і сировиною. Найбільшого ефекту від дії ультразвуку досягають тоді, коли клітина матеріалу, що екстрагується, добре просочена екстрагентом, який проводить ультразвук. Виникаючі ультразвукові хвилі ство- рюють тиск, кавітацію і «звуковий вітер». У результаті прискорюється просочення матеріалу і розчинення вмісту клітини, зростає швидкість обтікання частинок сировини, у прилеглому дифузійному шарі екстрагента виникають турбулентні і вихрові потоки. Молекулярна дифузія всередині клітин матеріалу і в дифузійному шарі змінюється на конвективну, що пришвидшує масообмін. Але виникнення кавітації спричиняє руйнування клітин, тому екстрагування прискорюється за рахунок вимивання екстрак- тивних речовин із зруйнованих клітин і тканин.

Для одержання УЗ-хвиль найчастіше застосовують магнітострикційні та п'єзоелектричні випромінювачі. Оптимальна частота екстрагування 21—22 кГц, інтенсивність опромінення — не більше $(1,5…2,2)•10^4$ Вт/м^2. У такий спосіб витяжку можна отримати за кілька хвилин, проте через руйнування

клітин вона міститиме багато баластних речовин і зважених частинок матеріалу.

До вад ультразвукової обробки також можна віднести негативну дію на обслуговуючий персонал. До того ж ультразвукові коливання спричиняють кавітацію, іонізацію молекул, зміну властивостей БАР, знижуючи або підсилюючи

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. В чому полягає фізична значимість процесу екстрагування?
2. Які особливості екстрагування методом мацерації?
3. Яка мета методу перколяції ?
4. Які фактори впливають на процес екстрагування?
5. В чому полягає метод протечійного екстрагування?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. В чому мета мацерації ?
2. Які стадії процесу перколяції існують в виробництві екстрактів?
3.Які способи стандартизації екстрактів?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б.

Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.

- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 7

Тема: Настойки. Виробництво екстрактів густих, сухих. Екстракти-концентрати.- 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною

лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику фармацевтичної розробки виробництва настойок, екстрактів густих, сухих та екстракти-концентрати.

Основні поняття:

***Настоянки* (*Tincturae*)** - являють собою пофарбовані рідкі спиртові або водно-спиртової вилучення з лікарської рослинної сировини, що отримуються без нагрівання і видалення екстрагента.

Молекулярна дифузія - це процес перенесення розподіляємої речовини (біологічно активної речовини - БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул в нерухомому середовищі.

Пористість сировини - це величина порожнеч усередині рослинної тканини. Чим вона вища, тим більше утворюється внутрішнього соку при набуханні.

Порозность - це величина пустот між шматочками подрібненого матеріалу.

Густі екстракти - це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляє собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 25%.

Сухі екстракти - це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляють собою сипучі маси з вмістом вологи не більше 5%.

План і організаційна структура лекції:

№ № п.п.	**Основні етапи лекції та їх зміст.**	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
1	**2**	**3**	**4**	**5**
I 1. 2. II 3.	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. 1.Виробництво екстракційних препаратів. 2. Теоретичні основи екстрагування. 3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною	

	структурою. 4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики. 5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування. 6.Розчинення густих і сухих екстрактів. 7. Стандартизація. 8. Рідкі екстракти. 9. Густі й сухі екстракти		Список літератури, питання, завдання.	
III	*Заключний етап*			2%
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			3%
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			2%
6.	Завдання для самопідготовки студента.			

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Виробництво екстракційних препаратів.

2. Теоретичні основи екстрагування.

3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.

4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики.

5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.

6. Вимоги до екстрагентів.

7. Розчинення густих і сухих екстрактів.

8. Стандартизація.

9. Екстракти-концентрати

10. Густі й сухі екстракти

НАСТОЙКИ

Настойки (*Tincturae*) — це рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної сировини, що одержують без нагрівання та видалення екстрагента. Вони є прозорими забарвленими рідинами, що мають смак і запах рослин, з яких їх готують.

Настойки — стара лікарська форма, введена в медичну практику Парацельсом (1493—1541), що не втратила свого значення дотепер. Настойки міцно увійшли в лікувальну практику як самостійні препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування або як складова частина мазей, сиропів, крапель, мікстур тощо.

Настойки можуть бути *простими*, які отримують з одного виду сировини, і *складними*, тобто сумішами витяжок з кількох рослин, інколи з додаванням лікарських речовин. Складні настойки також отримують змішуванням простих у порядку зростання міцності етанолу, на якому вони отримані.

Більшість настойок отримують з використанням 70 %-вого етанолу, рідше 40 %-вого (настойка барбарису, звіробою) і вкрай рідко інших кон- центрацій: 90 %-вої (настойка м'яти, стручкового перцю), 95 %-вої (настойка лимоннику) тощо.

При виготовленні настойок прийнято масооб'ємне співвідношення, коли з однієї вагової частини рослинної сировини отримують п'ять об'ємних частин готового продукту, із сильнодіючої сировини — 10 частин. В окремих випадках настойки готують в інших співвідношеннях (настойка арніки, календули, глоду, півонії — 1 : 10, м'яти — 1 : 20, софори — 1 : 2).

Для **одержання настойок** існують такі способи:

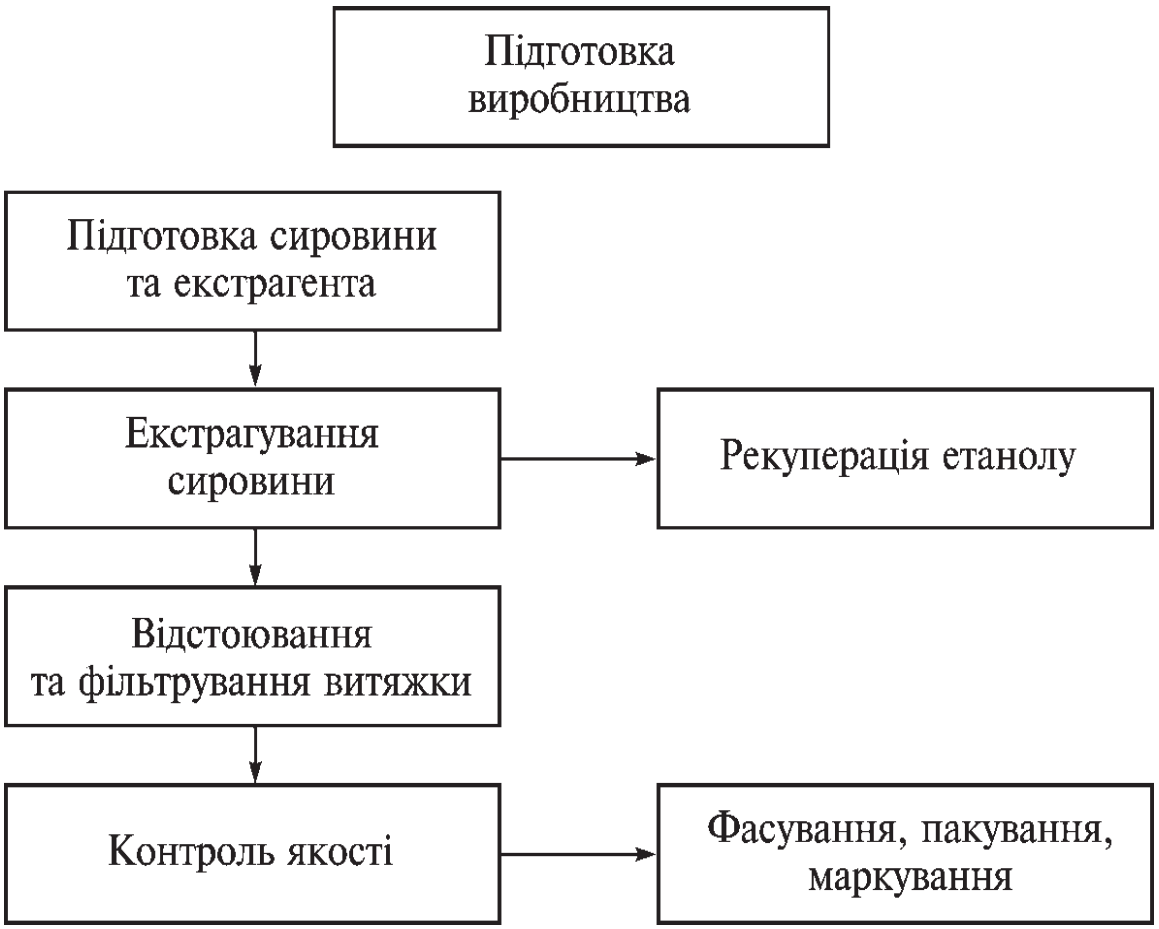
1) екстракційні методи (мацерація і її різновиди, перколяція);

2) розчинення густих і сухих екстрактів.

Другим способом готують невелику кількість настойок. Так, використовуючи сухий екстракт, отримують настойку *горіха блювотного*, що має отруйне насіння, яке до того ж важко порошкується через велику твердість. Із густого або сухого екстракту *кореня солодки* готують грудний еліксир. Технологія одержання настойок цим методом зводиться до простого розчинення в реакторі з мішалкою розрахованої кількості сухого або густого екстракту в етанолі необхідної концентрації. Отримані розчини фільтрують. Такий спосіб характеризується значним скороченням часу отримання настойки, проте може дещо відрізнятися за складом.

Основну кількість настойок отримують шляхом екстракції ЛРС, яку перед екстрагуванням подрібнюють до необхідних параметрів і просіюють.

Послідовність технологічних стадій одержання настойок екстракційними методами.



Технологічна схема одержання настойок

При екстрагуванні ЛРС заздалегідь розраховують кількість екстрагента для виготовлення бажаної кількості настойки за формулою

$$X = V + m \cdot K, \quad (7.3)$$

де V — необхідний об'єм настойки, л; m — кількість ЛРС, кг; K — коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, який показує кількість спирту, що утримується 1 г сировини.

Прості настойки частіше отримують способом перколяції. При одержанні настойок у співвідношенні 1:5 з метою досягнення повноти виснаження сировини екстрагування проводять із застосуванням циркуляційного перемішування за допомогою відцентрових насосів, вібрації або інших прийомів. Якщо кількість діючих речовин у витяжці вища за встановлену межу, її розбавляють додаванням чистого екстрагента.

Очищення витяжок. Отримані витяжки з ЛРС є каламутними рідинами, що містять значну кількість зважених частинок. Їх очищення прово- дять відстоюванням протягом не менше двох діб при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. При цій температурі зменшується розчинність баластних речовин (білки, слизи) і відбувається їх осадження. Тому надалі, у процесі зберігання настойок при температурі 15 °С, вірогідність появи осаду невелика.

У фармакопеях різних країн наведені різні рекомендації щодо часу відстоювання настойок: згідно з японською фармакопеєю воно має тривати 2 дні, румунською — 6 діб, італійською —12 год, а за використання вихрової екстракції — 3 дні при низькій температурі.

Після відстоювання проводять фільтрування у поєднанні з декантацією (тобто без скаламучування осаду), при цьому застосовують друк-фільтри, центрифуги, фільтр-преси. Нутч-фільтри використовувати не рекомендується через можливу втрату екстрагента. Виготовлену настойку фасують у флакони, закупорюють і пакують відповідно до нормативної документації. Завершальною стадією процесу одержання екстрактивних препаратів є рекуперація екстрагента зі шроту.

Стандартизація настойок. До загальних методів випробування настойок належать: ***контроль органолептичних ознак*; *кількісне визначення етанолу, екстрактивних речовин, важких металів*; *густина, мікробіологічна чистота* і *точність дозування.***

Контроль органолептичних ознак. Настойки мають бути прозорими і зберігати смак і запах тих речовин, які містяться у вихідній лікарській сировині.

Вміст етанолу в настойках визначають дистиляційним методом або за температурою кипіння. *Густину* настойок визначають за допомогою пікнометра або ареометра (денсиметра).

Екстрактивні речовини визначають за сухим залишком. *Вміст діючих речовин* в настойках визначають інструментальними методами.

Зберігання настойок. Їх слід зберігати в добре закупорених флаконах у місці, захищеному від сонячних променів, при температурі не вище 15 °С.

ЕКСТРАКТИ

Екстракти (від лат. *extractum* — витяжка) — це концентровані витяжки різної консистенції з рослинної або тваринної сировини.

Вони можуть бути класифіковані залежно від консистенції на екстракти *рідкі* (*Extracta fluida*), екстракти *густі* (*Extracta spissa*) і екстракти *сухі* (*Extracta sicca*); або залежно від застосованого екстрагента: *водні* (*Extracta aquosa*), *спиртові* (*Extracta spirituosa*), *ефірні* (*Extracta aetherea*), *олійні* (*Extracta oleosa*) і отримані за допомогою зріджених газів. Крім того, ви- діляють *стандартизовані* ***екстракти* (*Extracta standartisata*), або *екстракти-концентрати* Рідкі екстракти**

***Рідкі екстракти* —** це рідкі концентровані водно-спиртові витяжки з ЛРС, які одержують у співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою (з 1 кг сировини отримують 1 кг рідкого екстракту). Рідкі екстракти бувають лише спиртовими.

Рідкі екстракти знайшли широке застосування у фармацевтичній промисловості, оскільки мають певні переваги: 1) однакові співвідношення між діючими речовинами в лікарській сировині та в готовому препараті;

2) зручність у відмірюванні в умовах аптек; 3) можливість виготовлення без випарювання дозволяє отримати рідкі екстракти, що містять леткі речовини (*олії ефірні*).

До вад рідких екстрактів належать: 1) насиченість їх супутніми речовинами, що екстрагуються з рослинної сировини; 2) поява осадів при незначному зниженні температури або частковій втраті спирту; 3) необхідність у герметичному закупорюванні і зберіганні при температурі 15—20 °С; 4) для одержання рідких екстрактів використовуються великі об'єми екстрагентів, які потім випарюють.

Оскільки екстракти є концентрованими витяжками, то для максимальної екстракції БАР використовують свідомо надлишкову кількість екстрагента, яку потім необхідно випарити до співвідношення 1:1 по відношенню до маси сировини. Розрахунок кількості *X* екстрагента проводять за формулою

$$X = n \cdot V + m \cdot K,$$

де *n* — кількість об'ємів екстрагента, необхідна для повного виснаження сировини (зазвичай потрібно від 3 до 10 об'ємів екстрагента і залежить від властивостей і екстрагованості сировини); *V* — необхідна кількість екстракту, кг; *m* — кількість ЛРС, кг; *K* — коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, що показує кількість спирту, яка утримується 1 г сировини.

Якщо метод екстрагування не передбачає концентрування витяжок, то приймається $n = 1$.

Як екстрагент при виробництві рідких екстрактів зазвичай використовують 50—70 %-вий етанол, рідше — інші концентрації.

Способи одержання. Рідкі екстракти отримують екстракційними методами перколяції, реперколяції (у різних варіантах), ремацерації в різних модифікаціях, протитечійним екстрагуванням. Рідкі екстракти також отримують шляхом розчинення сухих або густих екстрактів. Метод застосовується порівняно рідко, хоча заслуговує на більше впровадження в практику завдяки скороченню тривалості технологічного процесу. Технологія приготування зводиться до розчинення густого або сухого екстракту у

відповідному екстрагенті з подальшим очищенням і стандартизацією. Кращі за якістю рідкі екстракти отримують методами, що виключають концентрування (упарювання) витяжок. **Концентрування.** Витяжки, які після екстрагування потребують концентрування відпусків, піддаються згущуванню за допомогою вакуум-випарювальних установок .

Очищення витяжок. Отримані будь-яким із названих вище способів, витяжки у виробництві рідких екстрактів відстоюють протягом не менше 2 діб при температурі не вище 10 °С до отримання прозорої рідини. Відстоювання інколи допускається проводити у присутності адсорбентів, що сприяє кращому очищенню та більшій стійкості екстрактів при зберіганні й транспортуванні. Прозору частину витяжок, що відстоялися, фільтрують через друк-фільтри, фільтр ХНДХФІ, фільтр-преси або центрифугують. В останню чергу фільтрують залишок витяжки з осадом. Профільтровані витяжки ретельно перемішують і проводять стандартизацію.

Стандартизація. У рідких екстрактах вміст діючих речовин визначають інструментальними методами, кількісні показники деяких рідких екстрактів встановлюють за сумою екстрактивних речовин. Проводять перевірку органолептичних ознак, визначають вміст спирту, важких металів, а також точність дозування, мікробіологічну чистоту і щільність екстракту.

Зберігання. Рідкі екстракти зберігають у добре закупорених флаконах при температурі 12—15 °С, у захищеному від світла місці.

усті та сухі екстракти

Густі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 30 % (відповідно до європейських вимог) і 25 % (згідно з національним розділом ДФУ), отримані шляхом часткового упарювання застосованого екстрагента. Вони зазвичай не виливаються з посудини, а розтягуються в нитки, які потім зливають у суцільну масу. Більшість густих екстрактів використовують як напівпродукти для одержання різних лікарських форм (таблеток, супозиторіїв, мазей, сиропів і т.

д.) і комбінованих препаратів.

До вад густих екстрактів відносять незручність їх використання, що вимагає певних прийомів зважування. До того ж, у сухому повітрі вони підсихають і стають твердими; у вологому повітрі — зволожуються і пліснявіють. Тому вони потребують герметичного паковання.

Сухі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що є сипкими масами з вмістом вологи не більше 5 %, отримані шляхом видалення застосованого екстрагента. Їх вважають найбільш раціональним типом екстрактів. Вони зручні в застосуванні, мають мінімально можливу масу. До вад сухих екстрактів належать висока гігроскопічність, унаслідок чого вони перетворюються на грудкоподібні маси, що втрачають сипкість

Сухі екстракти поділяють:

1) на екстракти з лімітованою верхньою межею діючих речовин;
2) екстракти з нелімітованою верхньою межею діючих речовин.

Екстракти з лімітованою верхньою межею діючих речовин отримують із сировини, що містить високоактивні в біологічному відношенні сполуки. Такі екстракти повинні містити діючі речовини в суворо зазначеній кількості. Цього домагаються додаванням наповнювачів або змішуванням у певних співвідношеннях екстрактів, що містять діючі речовини більше і менше норми. Як наповнювачі використовують молочний цукор, глюкозу, декстрин, крохмаль картопляний та ін. Наповнювачі переважно додають до висушеного продукту на стадії розмелювання.

Екстракти з нелімітованою верхньою межею діючих речовин, одержують без додавання до них наповнювачів з лікарської сировини, яка не містить сильнодіючих речовин.

Способи одержання.

Процес виробництва *густих екстрактів* включає три основні стадії:

1) одержання витяжки; 2) її очищення; 3) згущування.

Виробництво *сухих екстрактів* може бути здійснене за двома схемами. У

першому випадку процес складається з чотирьох стадій: 1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки; 3) згущування витяжки; 4) висушування згущеної витяжки. За другою схемою процес виробництва сухих екстрактів проводиться без стадії згущування, і тоді він включає три стадії: 1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки; 3) висушування рідкої або злегка згущеної витяжки. Висушування рідкої витяжки може проводитися в розпилювальних, сублімаційних (ліофільних, молекулярних) або інших сушарках. Витяжку, що злегка згущена, висушують у вакуум-вальцьових сушарках.

Одержання витяжок. У виробництві густих і сухих екстрактів для одержання витяжок із сировини використовують різні способи: 1) ремацерацію та її варіанти; 2) перколяцію; 3) реперколяцію; 4) циркуляційне екстрагування; 5) протитечійне екстрагування в батареї перколяторів із циркуляційним перемішуванням; 6) безперервне протитечійне екстрагування з переміщенням сировини і екстрагента; а також інші методи, що включають подрібнення сировини в середовищі екстрагента; вихрову екстракцію; екстракцію з використанням електромагнітних коливань, ультразвуку, електричних розрядів, електроплазмолізу, електродіалізу тощо.

Для отримання густих і сухих екстрактів можливе використання широкого асортименту розчинників з урахуванням специфічних властивостей діючих речовин, оскільки екстрагент частково або повністю видаляється. Як екстрагенти у виробництві густих і сухих екстрактів використовують воду (у деяких випадках гарячу), водні розчини амоніаку, хлороформну воду, етанол різних концентрацій, органічні розчинники, зріджені гази, олії рослинні та масла мінеральні.

Очищення витяжок. Залежно від характеру баластних речовин і екстрагента, застосованого при виготовленні густих і сухих екстрактів, використовуються різні методи видалення баластних речовин.

Очищення водних витяжок. При екстрагуванні рослинного матеріалу водою або слабкими водно-спиртовими розчинами (20—40 %-вими), окрім діючих речовин, екстрагуються і баластні (такі як слизи, крохмаль, цукри, пектинові й білкові речовини, полісахариди), які до упарювання повинні бути

обов'язково видалені. Розкладаючись при зберіганні, ці домішки додають екстрактам нехарактерний запах і можуть небажано вплинути на БАР. Для видалення баластних речовин з водних витяжок за- стосовують такі методи:

1.Найпростішим з них є *відстоювання* при 8—10 °С протягом двох- трьох діб з подальшою фільтрацією.

2.Теплова денатурація. Для видалення білків водні витяжки кип'ятять при 100 °С протягом 0,5—3 год, якщо це дозволяють діючі речовини. При цьому більшість білкових речовин коагулюється і відшаровується, рідину потім відстоюють, фільтрують. Для повнішого їх осадження первинну витяжку упарюють до 1/2—1/4 об'єму, відстоюють одну добу і фільтрують або центрифугують, після чого упарюють до готовності. Кип'ятіння, крім того, веде до гідролізу полісахаридів, що прояснює розчин.

3.Адсорбція. Для інтенсифікації процесу відстоювання використовують освітлювачі, такі як суспензія тальку (2 %), каоліну (5 %), бентоніту, порошку целюлози та інші, які адсорбують на своїй поверхні завислі частинки, пігменти, смоли. Укрупнені таким чином грудочки швидше осідають.

З цією метою також використовують активоване вугілля, але досить обмежено — воно адсорбує алкалоїди, глікозиди, пігменти та інші діючі речовини.

4.Дегідратація. Слизи, пектинові речовини, білки та інші ВМС можна осадити з розчину за допомогою спирту, тобто провести власне спиртоочищення. При додаванні міцного (95— 96 %-вого) спирту відбувається дегідратація молекул ВМС або міцел колоїдів і випадання їх в осад. Спирт додають: а) безпосередньо до первинної витяжки дво-трикратний об'єм спирту 96 %-вого (це залежить від кількості витяжки, концентрації ба- ластних речовин та їхніх властивостей); б) витяжку упарюють до 1/2 об'єму по відношенню до маси вихідної сировини, а потім додають дво- кратний об'єм спирту по відношенню до екстракту, залишають на 5—6 днів при температурі 10 °С. Після відстоювання витяжку фільтрують і упарюють.

Етанол, метанол, ацетон спричиняє руйнування гідратної оболонки довкола білкової молекули, яка сприяє стійкості білка і перешкоджає його

осадженню. Якщо в білкових молекул відняти молекули води, вони почнуть злипатися, утворюючи крупніші частинки, які осідають у вигляді осаду.

1. ***Висолювання*** — осадження білків і вуглеводів з витяжок за рахунок дегідратації при додаванні солей.

2. ***Осадження солями важких металів.*** Для видалення ВМС з витяжок застосовують розчини важких металів (плюмбум ацетат, купрум гідроксид та ін.), які утворюють з білками нерозчинні сполуки.

3. ***Створення ізоелектричної точки***. Амінокислоти, що входять до складу білків, у зв'язку з наявністю карбоксильної і амінної груп мають амфотерні властивості. Ізоелектрична точка — значення pH середовища, при якому амінокислота нейтральна. В ізоелектричній точці білкові молекули мають, як правило, найменшу розчинність і схильні до асоціації.

4. ***Ферментація.*** Для видалення полісахаридів до витяжки інколи дода- ють ферменти, що каталізують процес гідролізу по ацетальних зв'язках до моно- і олігосахаридів, вміст яких допустимий в екстрактах.

5. ***Діаліз і електродіаліз.*** Для відділення БАР від баластних ВМС вико- ристовують різницю їхніх розмірів. Білки та інші ВМС не проникають крізь пори напівпроникної мембрани, на чому й побудований метод діалізу та електродіалізу.

Очищення спиртових витяжок. Спиртові витяжки з рослинного матеріалу, як правило, містять смолисті речовини, пігменти — антоціани, каротини, хлорофіл, флавони та інші баластні речовини (віск, стерини, церин, жири тощо). Для їх видалення проводять заміну одного екстрагента іншим. Для цього спочатку при звичайному тиску відганяють спирт, а потім до залишку додають рівний об'єм гарячої води або водні суспензії тальку (2 %), каоліну (3 фільтрації або центрифугування відганяють розчинник. Відгонку проводять при зниженій температурі у вакуумі. Вода в цьому випадку додається для того, щоб ще більше знизити концентрацію спирту, і таким чином зменшити розчинність смол, жирів та ін. Тальк, ка- олін, бентоніт добре адсорбують крапельки смоли, що виділилися з розчину, роблять їх важчими і цим сприяють швидшому

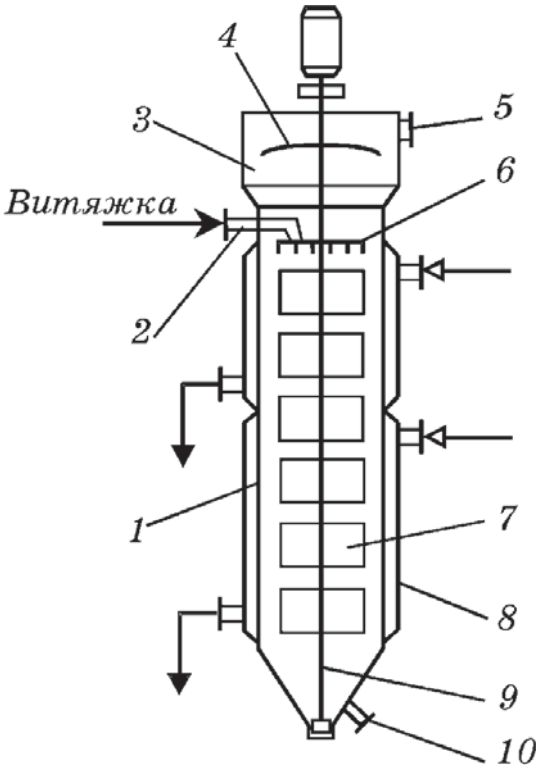
проясненню розчину. Від завислих частинок звільняються фільтрацією і центрифугуванням на відстійних або фільтрувальних центрифугах.

Очищення хлороформних витяжок. Для таких витяжок (екстрагент хлороформ, тетрахлорометан) також застосовують метод заміни екстрагента, наприклад неполярного на полярний. При цьому до упареної ви тяжки (до половинного об'єму по відношенню до маси вихідної сировини) додають воду в кількості, що дорівнює масі сировини. Розчинні в хлороформі (тетрахлорометані) хлорофіл, смолисті речовини випадають в осад, оскільки вони не розчиняються у воді. Витяжку відстоюють, фільтрують і піддають подальшій обробці.

Для видалення смол і жироподібних домішок з витяжки повністю відганяють органічний екстрагент, який замінюють водою. У воду переводять БАС, які необхідно виділити (алкалоїди, глікозиди), а смоли як побічний продукт відділяють фільтруванням.

Згущування витяжок. Очищені витяжки упарюють під вакуумом при температурі 50-60 °С і розрідженні 80-87 кПа (600-650 мм. рт. ст.) до необхідної консистенції. При згущуванні спиртових витяжок або витяжок після спиртоочищення спочатку відганяють спирт, не включаючи вакууму. Апаратура, що застосовується для упарювання витяжок у фармацевтичному виробництві, має свої особливості. Пояснюється це тим, що витяжки містять БАР, які при упарюванні можуть осаджуватися на стінках випарних апаратів, що обігріваються парою, і втрачати свою активність через високу температуру стінок. Тому апарати, в яких немає циркуляції витяжки або вона слабка (як у випарювальному кубі) у фармацевтичному виробництві застосовують вкрай рідко.

Для концентрації витяжок з ЛРС використовують різні схеми випарювальних установок періодичної і безперервної дії. Вибір типу установки визначається масштабами виробництва і цільовим призначенням. Найбільше використання на цій стадії (як надійні в роботі, високоефективні, зручні в обслуговуванні і малоенергомісткі) знайшли такі конструкції, як прямотечійний роторний, циркуляційний вакуум-випарювальний апарати і пінний випарник.



Роторний прямотечійний апарат.

Має вертикальний корпус *1* з паровою оболонкою *8*. Уздовж центра корпуса розташований ротор у вигляді вертикального обертового вала *9* із шарнірно закріпленими на ньому шкребками *7*. Витяжка, що підлягає упарюванню, подається у верхню частину корпуса роторного випарювального апарата через штуцер *2* у порожнину розподільного кільця *6*, з якого витікає у вигляді численних струмочків, що змочують обертові шкребки. Зі шкребків витяжка розбризкується на циліндричну поверхню корпуса, що обігрівається, у ви- гляді тонкої плівки, з якої випарюється розчинник. Витяжка, яка згущується, знімається шкребками і під дією сили ваги стікає в нижню конічну камеру, звідти безперервно виводиться через штуцер *10*. У сепараційній камері *3* із вторинної пари відокремлюються краплі рідини за допомогою краплевідбійника верхню частину сепараційної камери *3* і через патрубок *5* відводиться до конденсатора. Роторний випарник може працювати як під атмосферним тиском, так і під вакуумом.

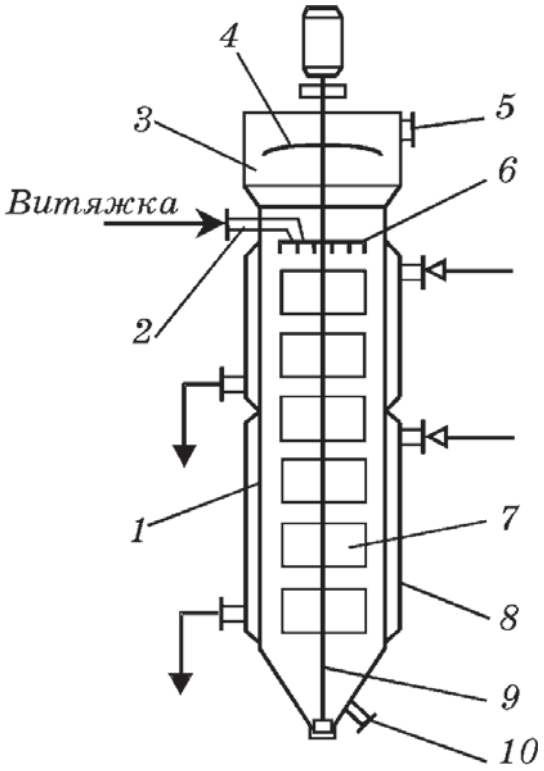


Схема роторного прямотечійного апарата

Циркуляційний вакуум-випарювальний апарат фірми «Сімакс» (рис. 7.15) може працювати як під вакуумом, так і під атмосферним тиском. Зазвичай апарат виготовляється з термостійкої боросилікатної скломаси, що дозволяє контролювати процес, включаючи циркуляцію упарюваної витяжки, конденсацію пари екстрагента, кількість упареної витяжки і об'єм сконденсованого екстрагента.

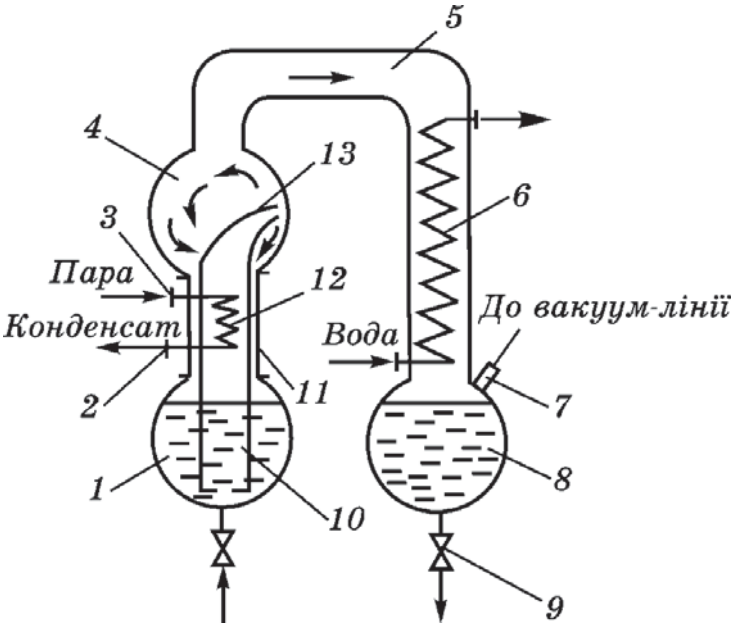


Схема вакуум-випарного апарата фірми «Сімакс»

У колбу-приймач *1* за допомогою вакууму, створеного через штуцер *7*, затягують витяжку, яка підлягає упарюванню. Рівень витяжки в колбі *1* повинен досягати верхнього краю спіралей калорифера *12*. У калорифер подають гріючу пару через патрубок *3* і відводять конденсат, що утворюється, по патрубку *2*. У зоні калорифера витяжка швидко закипає і у вигляді пароріди нної суміші викидається через хобот *13* у колбу- розширювач *4*, де інтенсивно циркулює, утворюючи велику поверхню ви- парювання. Пари, що утворюються, піднімаються вгору і відводяться широкою трубою *5* в холодильник-конденсатор *6*, де охолоджуються холод- ною водою. Пари екстрагента, що сконденсувалися, збираються в колбі- приймачі *8* і відводяться через штуцер *9* після зняття вакууму в установці. Витяжка, що не випарувалася, з колби *4* стікає по зазору між циркуля- ційною трубою *10* з хоботом *13* і царгою *11* в колбу *1*, з якої знов піднімається по трубі *10*, закипає від калорифера *12* і викидається в колбу *4*.

Така циркуляція упарюваної витяжки триває до одержання заданого кінцевого об'єму витяжки, після чого сконцентровану витяжку і чистий екстрагент зливають, а в установку завантажують нову порцію витяжки.

Пінний випарник застосовують для упарювання водних витяжок, оскільки в ньому не передбачена конденсація вторинної пари. Установка

складається з робочого бака *2*, в який завантажують вихідну витяжку. Витяжка насосом *1* через патрубок *7* подається на розподільний пристрій *6*, з якого він стікає у вигляді численних струменів на горизонтальні трубки *11* випарювальної камери *8*, що обігріваються ізсередини парою. Витяжка закипає, сильно спінюється, створюючи велику поверхню випарювання. Для прискорення процесу випарювання через киплячу витяжку знизу за допомогою вентилятора надходить у сепаратор *4*.

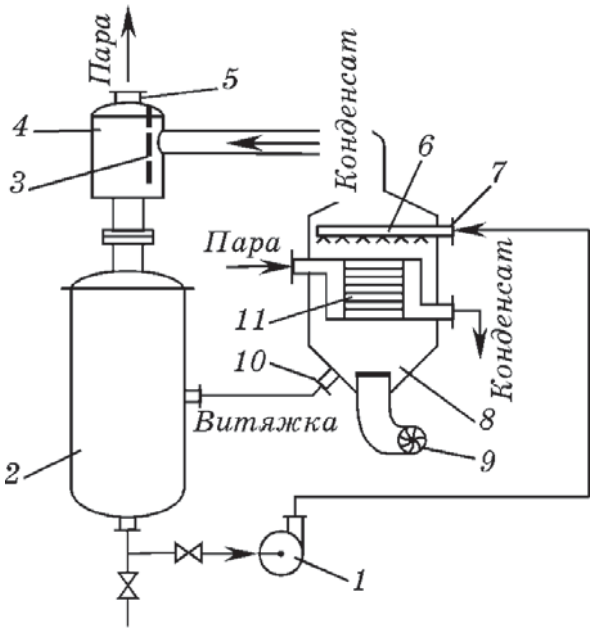


Схема пінного випарника

Тут, ударяючись об перегородку *3*, повітря звільняється від крапель витяжки і вже збагачене вологою викидається в атмосферу через патрубок *5*. Краплі витяжки, які відокремилися, із сепаратора *4* зливаються в робочу посудину *2*. Циркуляція витяжки в установці проводиться до необхідної кінцевої концентрації. Краплі витяжки, що пройшли між трубками, з випарювальної камери 8 через патрубок *10* спрямовуються в робочий бак *2*. Апарат високоефективний, малоенергомісткий, зручний в експлуатації. Широко використовується для упарювання водних витяжок у виробництві плантаглюциду.

При згущуванні водних витяжок доцільне також застосування

багатокорпусних вакуум-випарювальних установок з багатократним використанням тепла гріючої пари, оскільки ця стадія найбільш енергомістка і потребує великої кількості тепла.

Альтернативним і економічним методом концентрування розчинів є мембранні технології. Процес здійснюють крізь фільтрувальні осмотичні мембрани під тиском, без дії високих температур і перемішувальних механічних пристроїв, максимально зберігаючи БАР від руйнування. Застосовуючи полімерні мембрани з різним діаметром отворів, можна досягти розділення екстрактивних речовин на фракції за розміром частинок.

Висунування витяжок. Для висушування рослинних витяжок використовують різні типи сушильних апаратів, які класифікуються за *конструктивними ознаками, режимом роботи, тиском в сушильній камері, природою сушильного агента, напрямом потоків тощо.*

Висушування у фітохімічному виробництві *за способом сушіння матеріалу* здійснюється:

- при нагріванні висушуваних матеріалів теплоносієм через непроникну стінку, яка проводить тепло (*контактне сушіння*);
- шляхом безпосереднього зіткнення висушуваних матеріалів з гарячим газоподібним теплоносієм, наприклад повітрям (*конвективне, або повітряне сушіння);*
- шляхом підведення або створення тепла інфрачервоними променями, струмами високої частоти, із замороженого стану, в мікрохвильовому полі тощо (*спеціальні способи).*

Узагальнюючи сказане, для висушування вологих матеріалів нині мож- на використовувати різні методи, що відрізняються природою теплоагентів, принципами їх подачі і конструктивними деталями сушарок. Вибір типу сушильної установки визначається властивостями висушуваного матеріалу, масштабами виробництва і цільовим призначенням.

Висушування очищених витяжок може проводитися за двома схемами:

1) без згущування рідкої витяжки;
2) через стадію згущування з подальшим висушуванням.

У першому випадку сушка витяжок може здійснюватися в ***розпилювальних сушарках*** .Рідку витяжку із збірника *1* за допомогою диска, що обертається з частотою (5-10)•10^3 об/хв, або механічної форсунки *2* розпилюють у вигляді найдрібніших крапель діаметром 10-50 мкм у сушильній камері *3*. Знизу, назустріч краплям, що осідають, по- дається за допомогою вентилятора *5* нагріте повітря з температурою 150- 200 °С. Нагрівання повітря здійснюється в калорифері *4*. Найдрібніші краплі рідини, що обдуваються з усіх боків гарячим повітрям, протягом від 0,01 до 0,04 с втрачають вологу і осідають у вигляді порошкоподібних частинок на дні камери. При цьому значного розігрівання матеріалу не відбувається завдяки великій питомій поверхні випарювання, тобто все тепло повітря йде на зміну агрегатного стану вологи з крапельок витяжки. Температура висушуваного матеріалу не перевищує 50—60 °С. Сухий порошок видаляється з камери за допомогою

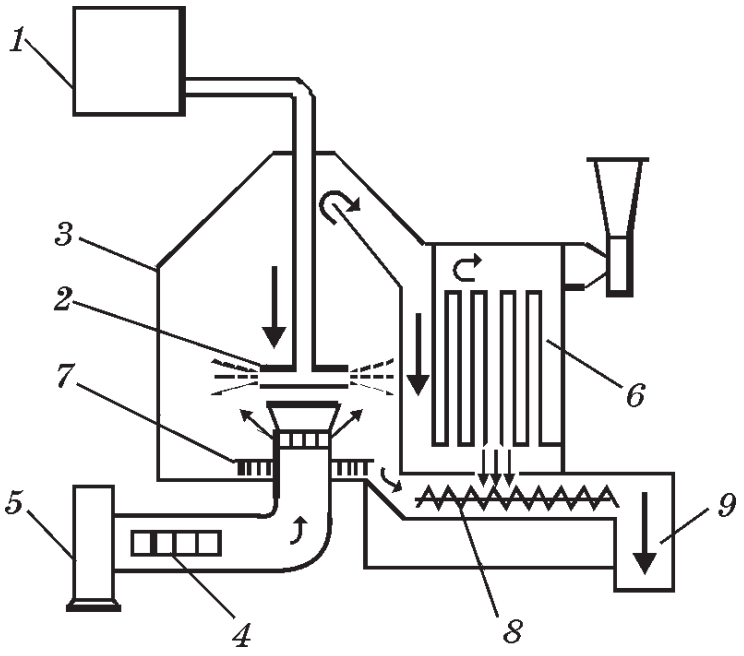


Схема розпилювальної сушарки безперервної дії

спеціальних пристроїв *7*, подається на шнек *8* і потрапляє в збірник *9*. Відпрацьоване повітря із значною кількістю (майже 20 %) висушеного матеріалу у вигляді пилу надходить у систему рукавних фільтрів *6*, очищується і видаляється. Тканинні рукавні фільтри періодично струшують порошок на

шнек. Отриманий матеріал не вимагає подальшого здрібнення і має добру розчинність. Оскільки процес сушіння здійснюється за частку секунди і перегрівання матеріалу не відбувається, то його рекомендують для термолабільних БАР.

За останні роки розроблено більш досконалі конструкції розпилювальних сушарок, які відрізняються конічним дном сушильної камери, де збирається висушений матеріал. Дискові розпилювальні форсунки діаметром 100-400 мм мають спеціальний рельєф і обертаються з частотою до 40 000 об/хв. Це сприяє утворенню мікрокрапель, які висушуються ще швидше. Для диспергування рідини застосовують також форсунки, роботу яких забезпечує стиснене повітря. Використання таких форсунок спрощує розпилювання матеріалу, але вимагає відсутності у витяжці будь-яких механічних домішок. Подача теплоносія (повітря або азоту) може здійснюватися і зверху над розпилювальним пристроєм за прямотечійним типом. Такий метод менш інтенсивний порівняно з типом протитечії, але сприяє м'якшому режимові сушіння.

Розпилювальні сушарки — досить складні й небезпечні у використанні апарати, оскільки під час їх роботи може створитися вибухонебезпечна ситуація. Тому їх роботу прагнуть автоматизувати, а як висушувальні агенти використовувати інертні гази.

За першою схемою висушування може бути здійснено також у ***барабанних (вальцьових) вакуум-сушарках.*** У цьому випадку витяжку трохи упарюють (щоб на вальцях утворився після висушування достатній шар сухого екстракту) і подають на вальці, що обігріваються із середини і обертаються назустріч один одному. Зняту з вальців скоринку сухого екстракту потім розмелюють у млині.

Вальцьові сушарки складаються з одного або двох барабанів (вальців), що повільно обертаються в коритоподібній посудині, наповненій матеріалом, який необхідно висушити . Всередині ці барабани порожнисті і обігріваються парою, а вальці лише частково занурені в матеріал. При обертанні упарена витяжка налипає на гарячу поліровану поверхню вальців, вирівнюється тонким шаром і

сушиться під час його обертання. Сухий матеріал завтовшки 0,1—1,0 мм зрізається ножем і за допомогою шнекового транспортера (або іншим способом) відводиться із сушарки. Випарювальна здатність у вакуум-вальцьових сушарках значно вища, ніж у поличних сушарках. Промисловістю випускаються сушарки у герметичних корпусах, в яких можна створити вакуум і проводити сушіння термолабільних продуктів при низьких температурах.

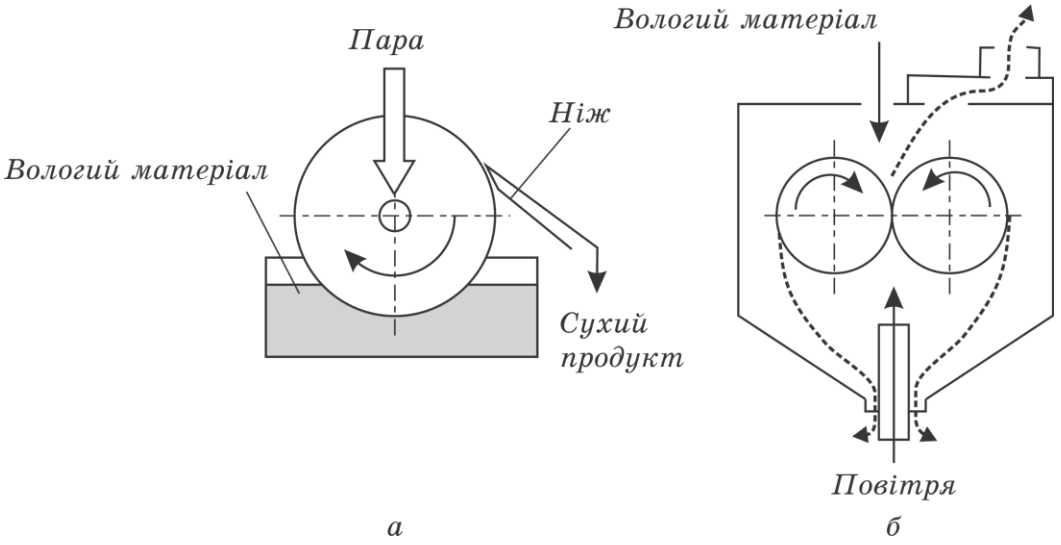


Схема одновальцової (*а*) і двовальцової (*б*) сушарок

Висушування з рідкого стану можна проводити також у ***сублімаційних (ліофільних, молекулярних) сушарках.*** Витяжку заморожують, поміщають у сублімаційну камеру, де створюють глибокий вакуум. У таких умовах волога із замороженого матеріалу сублімується, тобто випаровується, минаючи рідку фазу. Температура сушіння в цьому випадку складає 20— 30 °С. Отриманий порошок дуже легко розчиняється, містить усі БАР у незмінному вигляді. При висушуванні сублімацією в період охолоджування і заморожування (перший період) випаровується 5—20 % вологи, під час безпосереднього сушіння (другий період) — 75—80 % і при тепловому (вакуумне досушування) видаляється 5—15 % вологи. Тривалість сублімаційного сушіння коливається від 8 до 20 год залежно від обраного режиму. Провідними виробниками Німеччини, Італії, Японії, США, Китаю та інших країн створено новітні

конструкції ліофільних сушарок, які оснащені автоматичними системами завантаження і розвантаження продукту, системою охолодження рідким азотом, системою CIP, пристроєм для визначення точки евтектики, автоматичною системою контролю технологічних параметрів тощо.

За другою технологією висушування проводять у ***вакуум-сушильних шафах***. Згущену витяжку у вигляді тонкого шару (0,5—0,8 см) поміщають на листи і проводять сушіння при температурі 50—60 °С і тиску 80— 87 кПа (600—650 мм. рт. ст.), тобто при вакуумі. У результаті отримують дуже пухку, легку масу у вигляді коржів, які розмелюють у млині. У поличних сушарках теплообмін здійснюється крізь шар екстракту, тому висушуваний матеріал тривало піддається дії високої температури і в нижніх шарах схильний до перегрівання, що впливає на якість сухих екстрактів. До недоліків таких сушарок також відносять необхідність герме- тизації конструкції та замалу продуктивність.

Перспективним є використання ***вібраційних поліфункціональних апаратів,*** що дозволяють проводити в єдиному робочому об'ємі такі технологічні процеси: розчинення, кристалізацію, упарювання, фільтрацію, очищення екстрактів від залишків розчинника, кондуктивне сушіння і подрібнення у віброкиплячому шарі. Основними перевагами цих апаратів є: відсутність газового теплоносія і перемішувальних пристроїв у робочому об'ємі, мінімальні втрати продукту за рахунок повної герметичності робочого об'єму, скорочення тривалості технологічного процесу, еко- логічна чистота, невисокі енерговитрати.

Стандартизація. Стандартизацію густих і сухих екстрактів проводять за органолептичними показниками, кількісним вмістом діючих речовин, визначають важкі метали, сухий залишок і мікробіологічну чистоту. Також визначають втрати маси при висушуванні, у густих екстрактах цей показник повинен складати не більше 25—30 %; у сухих — не більше 5 %. Якщо вказано в окремих статтях, проводять визначення залишкового вмісту екстрагента, використаного для приготування екстракту. Якщо екстракт використовується як готовий продукт, додатково визначають точність дозування.

Зберігання. Густі екстракти зберігають у герметично закупореній тарі, що не допускає висихання, у захищеному від світла місці. Сухі екстракти, що відрізняються великою гігроскопічністю, необхідно зберігати в мілкомістких широкогорлих банках, герметично закупорених, місткістю не більше 100 г, у захищеному від світла місці.

Екстракти-концентрати

Екстракти-концентрати, або ***екстракти для приготування настоїв і відварів,***— це стандартизовані рідкі і сухі витяжки з ЛРС, які використовують для швидкого приготування водних витяжок в аптечній практиці. Розрізняють **рідкі концентрати**, які готують у співвідношенні 1:2 і **сухі** у співвідношенні 1:1. Це означає, що з однієї частини за масою рослинного матеріалу отримують дві частини за об'ємом рідкого концентрату або од- ну частину за масою сухого концентрату. Для одержання екстрактів як екстрагент використовують етанол низьких концентрацій (від 20 до 40 %). Це пояснюється прагненням наблизити концентрати за складом діючих речовин до аптечних водних витяжок. Верхню межу концентрації етанолу використовують для консервації витяжок.

Технологія одержання рідких концентратів передбачає такі ж самі основні стадії, що й для виготовлення рідких екстрактів,— *одержання витяжки з лікарської рослинної сировини, її очищення*. Для отримання витяжок здебільшого використовують методи, в яких не відбувається випарювання (кількість кінцевого продукту при цьому буде вищою). Очищення витяжок зводиться до відстоювання і фільтрування відстояної витяжки. Стандартизують рідкі концентрати за тими ж показниками, що й рідкі екстракти (вміст діючих речовин, вміст екстрактивних речовин (сухий залишок), вміст спирту або густина, вміст важких металів).

Промисловістю випускаються рідкі екстракти-концентрати (1 : 2) горицвіту, термопсису, валеріани, алтеї, кропиви собачої і т. ін.

Сухі концентрати відрізняються від звичайних сухих екстрактів тим, що вміст діючих речовин у них дорівнює вмістові у вихідній сировині, тобто 1 : 1 (лише для сухого концентрату конвалії він дорівнює половинній кількості — 1 :

2). Тому для приготування настоїв і відварів із сухих концентратів замість прописаної в рецепті кількості лікарської сировини беруть однакову за масою кількість сухого концентрату і розчиняють у розрахованому об'ємі води. Сухі концентрати (або «концентровані сухі настої і відвари») у закордонній фармацевтичній літературі більше відомі під назвою «абстракти». Одна частина абстракту може відповідати одній (1 : 1) або 0,5 (1 : 2) частини вихідної лікарської рослинної сировини.

Сухі концентрати отримують так само як і сухі екстракти. Одержання витяжки проводять до повного виснаження сировини, використовуючи найчастіше високоефективні методи (для кореня алтеї — мацерацію). Для очищення витяжок застосовують відстоювання і подальше фільтрування. Висушування може проводитися через стадію згущування. У цьому випадку застосовують апарати усіх типів, призначені для упарювання ви- тяжок. Наступний процес сушіння відбувається у вакуум-вальцьових сушарках або вакуум-сушильних шафах при 50—60 °С. Якщо висушування проводять без стадії згущування, то застосовують розпилювальні та сублімаційні сушарки.

Наповнювачі (декстрин, молочний цукор або їх суміші) вводять під час розмелювання висушеного екстракту. Стандартизацію сухих концентратів проводять за вмістом вологи і важких металів.

Виготовляють сухі концентрати (1 : 1) термопсису, горицвіту, наперстянки, кореня алтеї та деякі інші, які входять до складу різних препаратів.

Комбіновані фітопрепарати

Сучасні ***багатокомпонентні фітопрепарати*** — це різноманітні комбінації витяжок з ЛРС та інших лікарських речовин. За даними деяких дослідників, такі препарати вже складають майже 20 % від загальної номенклатури екстракційних засобів. Наприклад, рідкі екстракти (1 : 1) з квіток ромашки, квіток календули, трави деревію в співвідношенні 2 : 1 : 1 на 40 % спирті під назвою «Ротокан». Препарат «Кардіовален» містить рідкий екстракт жовтушника, адонізид концентрований, настойку валеріани зі свіжих коренів і кореневищ, рідкий екстракт глоду, камфору, натрій бромід, спирт етиловий 95

, хлоробутанолгідрат. Технологія комбінованих фітопрепаратів зводиться до змішування витяжок і розчинення компонентів складу, а методи і устаткування для одержання екстракційних складових не відрізняються від вже розглянутих. Завдяки багатокомпонентності таких фітопрепаратів діапазон їх використання значно ширший порівняно з «класичними» екстракційними препаратами.

Олійні екстракти

Олійні екстракти, або ***медичні олії*** (*Olea medicata*),— це витяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або масел мінеральних, тому комплекс речовин, що екстрагуються, має ліпофільну природу. Вони широко застосовувалися упродовж століть (олія блекотна, олія дурманна і т. ін.). Зараз у медичній практиці використовують олійні екстракти з трави звіробою, листя евкаліпта (хлорофіліпт), олію м'якоті плодів шипшини (*Extractum Rosae* обліпихи (*Oleum Hippophae*), олію аронії (з плодів аронії чорноплідної) тощо.

Одержання олійних екстрактів проводять за двома основними схемами:

Як екстрагент застосовують рафіновану, дезодоровану і підігріту до 60-70 °С рослинну олію (соняшникову, оливкову, кунжутну), якою настоюють (мацерують) тонкоздрібнену сировину, отримуючи олійний екстракт.

2. Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники (метиленхлорид, дихлоретан, хлороформ, етер етиловий, етанол 70 % або зріджені гази — карбон діоксид, хладони) і отримують концентрат ліпофільних комплексів, який купажують (доводять до стандартних показників) рослинною олією.

При екстрагуванні оліями технологічний процес складається з отримання витяжок (методом мацерації або протитечійним способом у батареї перколяторів), їх очищення (переважно шляхом фільтрування крізь друк-фільтри), фасування, маркування та пакування готового продукту.

Екстрагування леткими розчинниками передбачає екстрагування сировини (циркуляційним, протитечійним методом або екстрагуванням зрідженими газами), видалення екстрагента (одержання концентрату),

купажування, фасування, маркування та пакування продукту.

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагента і зниження температури перегонки. Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у результаті у випарнику отримують концентрат, який піддають купажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування не проводиться.

Стандартизацію олійних екстрактів проводять за вмістом діючих речовин, кислотним числом (вмістом вільних кислот), точністю дозування. Якщо вказано в окремих статтях, визначають залишковий вміст екстрагента, який використано для приготування екстракту.

Зберігання. Олійні екстракти зберігають у герметично закупореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохолодному місці.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. В чому полягає фізична значимість процесу екстрагування?

2. Які особливості екстрагування висушеної і свіжої лікарської рослинної сировини?

3. Які фактори впливають на процес екстрагування?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Яка апаратура застосовується для приготування настойок і екстрактів?

2.Які способи стандартизації настойок і рідких екстрактів?

3. Які способи очистки рідких і густих екстрактів?

4. Із яких стадій складається процес виготовлення масляних екстрактів?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 8

Тема: Виробництво препаратів під тиском. Характеристика, будова аерозольного пакування. Пропеленти.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику і класифікацію аерозолів.

Основні поняття:

Аерозолі (грец. *aer* — повітря + лат. *solutio* — розчин) — дисперсні системи, що складаються з газового середовища, в якому зависли тверді або

рідкі частинки.

Фармацевтичні аерозолі — це лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, здатна за допомогою пропеленту виводитися з балона.

Медичні аерозолі — це аерозолі одного або кількох лікарських препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, отримані за допомогою спеціальних стаціонарних установок та призначені здебільшого для інгаляційного введення.

Металеві контейнери виготовляють найчастіше з алюмінію, внутріш-ню поверхню яких покривають захисними лаками. З цією метою застосо- вують різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або кополімери.

Скляні контейнери виготовляють з нейтрального скла марки НС-1 і НС-2. При виготовленні скляних балонів необхідно враховувати дві основні умови: контейнери мають витримувати надмірний внутрішній тиск, створений пропелентом (не менше 2 МПа), і бути стійкими до удару.

План і організаційна структура лекції:

	Основні етапи лекції та їх зміст.	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
	2	**3**	**4**	**5**
	Підготовчий етап Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційного		Лекція комбінова	

	матеріалу. План: 1.Характеристика і класифікація аерозолів. 2. Будова аерозольного паковання. 3.Клапанно-розпилювальні пристрої. 4.Пропеленти,які застосовуються в аерозольних пакованнях. 5. Типи аерозольних систем. *Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.	I I I	Слайди Список літератури, питання, завдання.	1% 2% 90% 2% 3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1.Характеристика і класифікація аерозолів.

2.Характристика фармацевтичних аерозолів.

3. Медичні аерозолі.

4.Будова аерозольного паковання.

4.1 Металеві контейнери

4.2 Тридетальні балони

4.3 Дводетальні балони

4.4 Моноблочні алюмінісві балони

4.5 Скляні контейнери

5. Клапанно-розпилювальні пристрої.

5.1 Принцип дії аерозольного клапана.

6.Пропеленти, які застосовуються в аерозольних пакованнях.

6.1 Основні групи пропелентів.

6.2 Зріджені газu.

6.3 Стиснені (важкозріджувані) газu.

6.4 Легколеткі органічні розчинники.

7. Типи аерозольних систем.

7.1 Аерозолі-суспензії.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ

АЕРОЗОЛІВ

Аерозолі (грец. *aer* — повітря + лат. *solutio* — розчин) — дисперсні системи, що складаються з газового середовища, в якому завислі тверді або рідкі частинки. Вони широко розповсюджені в природі (тумани, хмари, дим ґрунтовий і вулканічний, рослинний пил тощо), а також утворюються в процесі виробничої діяльності людини при отриманні, переробці та за- стосуванні різних матеріалів.

Термін «*аерозоль*» відноситься до всіх аеродисперсних систем, якщо їх розглядати з точки зору фізичної хімії. З медичної точки зору, це спосіб

застосування ліків, дія яких виявляється в розпилених дисперсних системах. А у фармації аерозоль — це лікарський засіб, що міститься в герметичному балоні під тиском.

Перші патенти на пристрої для одержання аерозолю були видані в Норвегії та США у 30-х роках XX століття. Однак справжній розвиток виробництва аерозолів відноситься до 1941 року, коли під час Другої світової війни в США були запатентовані контейнери під тиском, так звані «бог- бомб», що містять суміші фтороводнів, хлороводнів та інсектицидів. З цього часу почався бурхливий ріст промислового виробництва аерозолів.

Нині в багатьох галузях застосовується принцип аерозольного паковання для розпилення рідин, порошків, піни, паст, кремів. Значну частку серед них посідають препарати санітарно-гігієнічного призначення, дезодоранти, косметичні засоби та репеленти і ветеринарні препарати.

Промислове виробництво фармацевтичних аерозолів уперше було організовано в Україні на дослідному заводі ДНЦЛЗ (м. Харків), коли в 1969 році було випущено першу промислову партію препарату «Інгаліпт». Потім в Україні виробництво аерозолів було освоєне на різних заводах. Основним розробником препаратів цієї групи була лабораторія медичних аерозолів ДНЦЛЗ (засновник — професор Г. С. Башура), в якій було розроблено майже 20 аерозольних препаратів («Лівіан», «Каметон», «Камфомен», «Гіпозоль» тощо) і закладено основи подальшого розвитку цього напряму.

Широка популярність застосування ЛЗ, що знаходяться під тиском, у медичній практиці визначається такими перевагами:

- застосування аерозолів забезпечує зручність, естетичність, гігієнічність, швидкість і ефективність лікування;
- аерозолям властива висока ефективність дії при порівняно малих витратах лікарських речовин, іноді дія настає так само швидко, як і при внутрішньовенному введенні;
- невеликий розмір частинок обумовлює високий ступінь їх проникнення в складки, кишені, порожнини та інші важкодоступні місця на

шкірі, слизових оболонках і в дихальних шляхах;

- забезпечення точного дозування ліків за допомогою дозувальних пристроїв;
- аерозольний балон герметично закритий, що запобігає забрудненню лікарського препарату ззовні, він захищає препарат від висихання, дії світла і вологи;
- протягом усього терміну зберігання лікарські засоби, що знаходяться під тиском, є стерильними.

Аерозолям характерні деякі вади: можливість вибуху балона при ударі або дії високої температури; забруднення повітря приміщення лікарськими препаратами і пропелентом при маніпуляціях; порівняно висока вартість. Однак, незважаючи на недоліки, застосування аерозолів вважається прогресивним явищем у медичній практиці.

Відповідно до ДФУ ***аерозольні препарати*** — це лікарські засоби, які знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин та являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевого нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції. Ці ЛЗ при виході з контейнера після натискання на клапанно- розпилювальну систему являють собою *аерозоль* (дисперсію твердих або рідких частинок у газі, розмір яких залежить від призначення ЛЗ), *рідини, м'які піни або плівки*. Тиск, необхідний для виходу ЛЗ з аерозольного кон- тейнера, забезпечують відповідні пропеленти.

Вихідною сировиною для приготування цієї групи ЛЗ є різноманітні активні і допоміжні речовини, що дозволяють видавати їх з контейнера в різних формах відповідно до призначення (на шкіру, всередину, ректально, вагінально тощо).

Лікарські аерозолі поділяються на *фармацевтичні* і *медичні*.

Фармацевтичні аерозолі — це лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, здатна за допомогою пропеленту виводитися з балона. До складу аерозолю входять

лікарські, допоміжні речовини та один або кілька пропелентів. Аерозольні препарати бувають *дозовані* і *недозовані*.

За призначенням фармацевтичні аерозолі розподіляють на *інгаляційні*, *отоларингологічні* (назальні і вушні), *дерматологічні*, *стоматологічні*, *проктологічні*, *гінекологічні*, *офтальмологічні*, *спеціального призначення* (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні тощо).

Медичні аерозолі — це аерозолі одного або кількох лікарських препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, отримані за допомогою спеціальних стаціонарних установок та призначені здебільшого для інгаляційного введення.

БУДОВА АЕРОЗОЛЬНОГО ПАКОВАННЯ

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан використовуються пристрої, що працюють під тиском і вмонтовані в контейнери. Схему будови аерозольного паковання наведено на рис. 13.1.

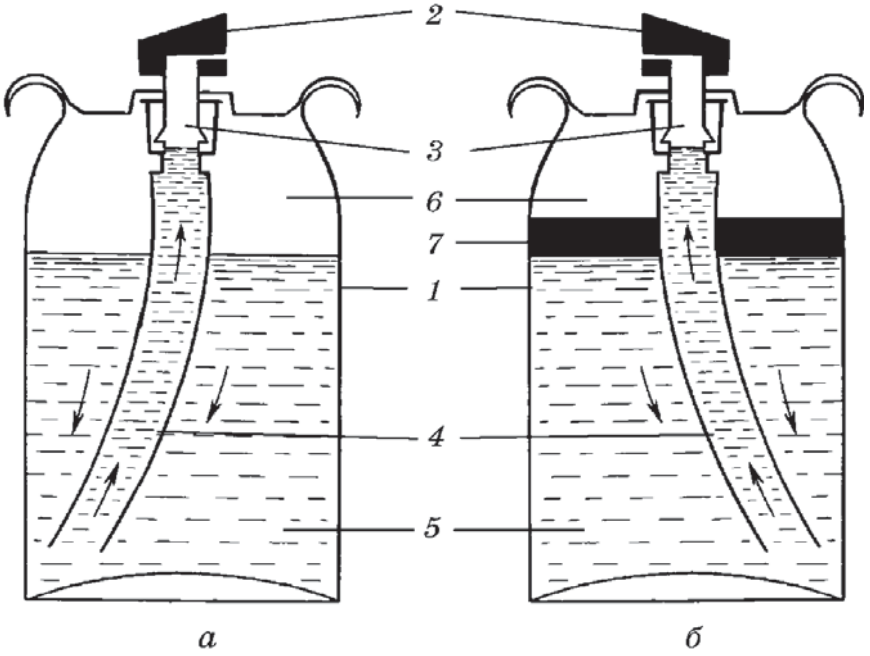


Рис. 13.1. Складові аерозольного паковання:

а — двофазна система; *б* — трифазна система; *1* — балон; *2* — розпилювач; *3* — клапан; *4* — сифонна трубка; *5* — розчин лікарської речовини;

— пари пропеленту; *7* — пропелент

Аерозольне паковання герметично закрите і складається з балона (контейнера), клапанно-розпилювальної системи, лікарського засобу (концен- трату) і пропеленту. Видача вмісту з балона відбувається по сифонній трубці до отвору штока клапана за допомогою пропеленту.

Аерозольні балони

Залежно від матеріалу, з якого виготовлені контейнери, їх поділяють на кілька груп: *металеві, скляні, пластмасові* і *комбіновані*. Кожен вид балонів має свої недоліки і переваги. При їхньому використанні враховують в основному індиферентність матеріалу, вартість, доступність матеріалів для їх виготовлення, а також можливість пакування в них тих чи інших продуктів. Місткість контейнерів може бути різною: від 3 мл до 3 л (крім скляних, місткість яких обмежена 300 мл).

Металеві контейнери виготовляють найчастіше з алюмінію, внутрішню поверхню яких покривають захисними лаками. З цією метою застосовують різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або кополімери.

За конструкцією металеві балони розрізняють як моноблочні, дводетальні та тридетальні.

Тридетальні балони з'явилися одними з перших і зараз набули широкого розповсюдження. Вони складаються з жерстяного корпуса з подовжнім поясом або зварним швом, дна і кришки з жерсті, привальцьованих до корпуса подвійним швом із застосуванням для герметизації ущільнювальної маси. Балони зі зварним швом трохи дорожчі, але мають деякі переваги: велику міцність, можливість виготовлення з чорної жерсті. Макси- мальна місткість — 650 мл.

Дводетальні балони міцніші та герметичніші, ніж тридетальні. Безшовний корпус таких балонів виготовляють або з листової жерсті методом глибокого витягування, або з алюмінієвої плоскої заготовки методом ударного видавлювання. Максимальна місткість таких балонів — 900 мл.

Моноблочні алюмінісві балони найбільш прийнятні для аерозольного паковання. Максимальна місткість таких балонів —1360 мл, хоча є балони і

місткістю 2040 мл. Алюміній має низку позитивних властивостей: не має запаху, смаку, нетоксичний, практично стерильний, протистоїть корозії. Це дозволяє його використовувати як матеріал для пакування харчових продуктів, хімічних речовин та фармацевтичних препаратів. Переваги моноблочного балона перед дво- і тридетальними: безшовність конструкції; висока міцність; високий опір корозії; висока атмосферостійкість; легкість паковань; можливість виготовлення балонів великої місткості; великі можливості отримання естетичного зовнішнього вигляду. Моноблочні аерозольні балони виготовляють з алюмінієвих заготовок (рондолі) з вмістом алюмінію 99,5 % методом холодного пресування на спеціальному устаткуванні.

Наступний етап — нанесення на внутрішню поверхню балонів шару захисного лаку (Epoxyphenol золотий, Epoxyphenol пігментований і Mikoflex), який підбирають залежно від продукту, що буде поміщений у балони. На зовнішню поверхню балонів наносять білий ґрунт, після чого їх шліфують і полірують. Друк на зовнішній поверхні балонів здійснюється методом кольорової літографії, після чого зовнішню поверхню балона покривають захисним лаком, який може бути глянсовий, матовий або змішаний. Формування шийки — заключний етап у виробництві балонів, який здійснюється на спеціальних багатошпиндельних конусоутво рювальних автоматах. За рахунок поєднання різних варіантів плеча і шийки можна досягнути до 30 варіантів остаточного зовнішнього вигляду балонів. Оформлення краю шийки балонів можливе у двох варіантах — обичайка або обичайка з фаскою.Більшість лікарських речовин і багато парфумерно-косметичних продуктів не можуть бути поміщені в металеві балони. Для паковання цих речовин мають використовуватися більш інертні матеріали.

Скляні контейнери виготовляють з нейтрального скла марки НС-1 і НС-2. При виготовленні скляних балонів необхідно враховувати дві основні умови: контейнери мають витримувати надмірний внутрішній тиск, створений пропелентом (не менше 2 МПа), і бути стійкими до удару. Скляні контейнери зверху покривають захисною полімерною оболонкою, алони повинні бути хімічно та термічно стійкими, не мати внутрішньої напруги скла, мати рівномірну товщину стінок, дна і мінімум плоских поверхонь.

Виготовляють скляні балони на автоматичних високопродуктивних склоформувальних машинах. Процес їх виробництва пов'язаний з подвійним відпалом у горизонтальних печах з температурним максимумом 640-650 °С для усунення або послаблення залишкових внутрішніх напруг скла.

Після формування скляні балони зовнішньо вкривають поліетиленовим або полівінілхлоридним захисним покриттям.

Рис. 13.2. Різновиди аерозольного паковання

Нині застосовується великий асортимент ***пластмасових контейнерів*** з поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду, дельрину, целкону та інших речовин. Але, незважаючи на цілу низку переваг, пластмаси проникні для деяких речовин та пропелентів і погано зберігають свою форму при великому внутрішньому тискові. Пластмасові аерозольні балони виготовляють методом вакуумформування (моноблочні) або лиття під тиском (дводетальні) на формувальних або ливарних машинах.

Клапанно-розпилювальні пристрої

Призначення аерозолю, стан вмісту контейнера, його консистенція, склад і шлях уведення вимагають застосування різних, у кожному разі точно визначених типів клапанно-розпилювальних систем, які складаються із запірної частини (клапана) і розпилювача або розпилювальної насадки. Клапан

аерозольного паковання має забезпечувати його герметичність при тискові в балоні до 2 МПа та евакуацію препарату з контейнера.

Існує багато конструкцій клапанних пристроїв. Їх класифікують *за конструкцією запірного механізму, принципом дії, способом кріплення на балоні, способом евакуації вмісту і призначенням*.

За ***принципом дії*** їх поділяють на групи:

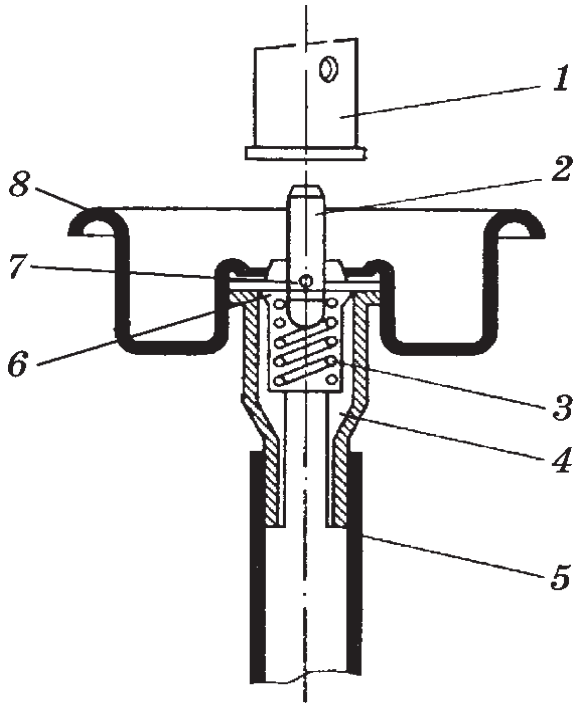
— пружинні, що діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз (пружинні, у свою чергу, поділяють на одно- і багаторазові; безперервні і дозувальні);

— безпружинні качальні, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;

— клапани з гвинтовим вентилем.

За ***призначенням*** клапани класифікують: стандартні для рідких продуктів; для пін; в'язких продуктів; порошків і суспензій; спеціального призначення; дозувальні.

Стандартну клапанно-розпилювальну систему для рідких продуктів наведено



. Складові пружинного клапана:

— розпилювальна головка (насадка); *2* — шток; *3* — пружина;

— корпус клапана; *5* — забірна сифонна трубка; *6* — зовнішня прокладка;

— отвір у штоку, що закривається внутрішньою прокладкою;

— капсула (чашка)

Принцип дії аерозольного клапана. Клапан приводиться в дію натисканням на розпилювальну головку вертикально вниз, разом з яким шток рухається донизу, стискаючи пружину. Отвір у штоку виходить з-під гумової внутрішньої прокладки в порожнину кармана корпуса, заповненого продуктом. У цей отвір спрямовується продукт і через порожнину штока направляється в розпилювач. При звільненні тиску на розпилювач пружина підіймає шток вгору і дія клапана припиняється.

Капсула (чашка) клапана служить для складання і подальшого кріплення його на балон. Капсули клапанів виготовляються з жерсті, нержавіючої сталі, алюмінію штампуванням у 5—6 операцій. Для уникнення корозії і в декоративних цілях їх покривають захисним лаком або гальванічним покриттям (хромування або нікелювання).

Корпус клапана в аерозольних клапанах, що мають пружину, служить гніздом для пружини й утримує разом деталі клапана, за винятком розпилювальної головки. Сифонна трубка може вставлятися в корпус або надіватися на нього. Зазвичай цю деталь виробляють з капрону, нейлону або поліетилену низького тиску.

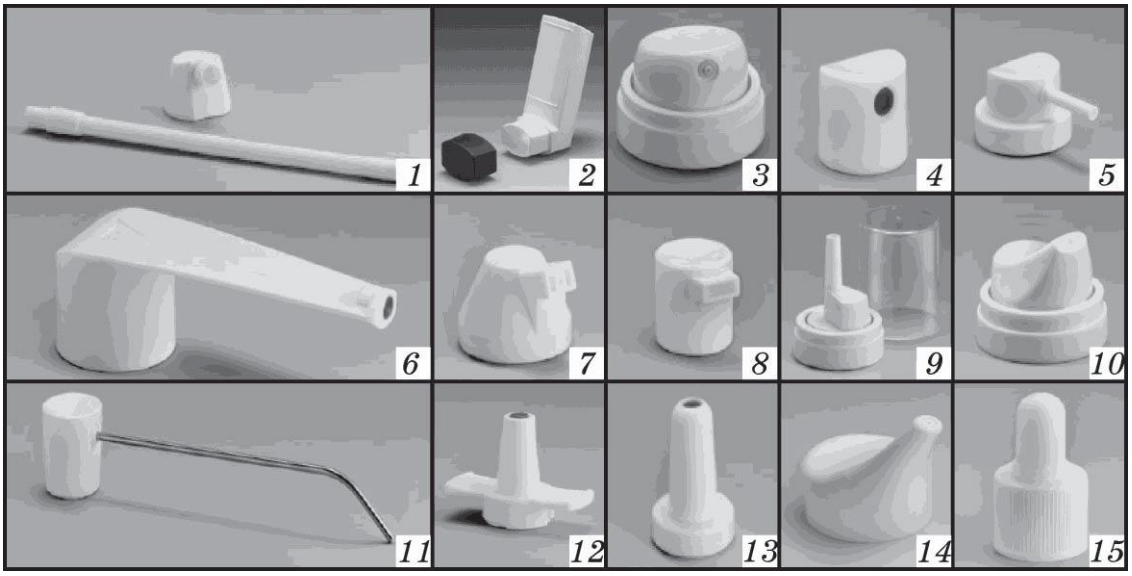
Шток (запір) може мати найрізноманітнішу конструкцію, яка залежить від клапана в цілому і розпилювальної головки зокрема. Внутрішня порожнина штока служить для подачі продукту в розпилювальну головку. Виготовляють шток з пластмаси (нейлону, поліетилену) або з металу.

Пружина повертає шток з розпилювачем в початкове положення, тобто закриває клапан. Виготовляють її з пружинного нержавіючого дроту.

Гумові прокладки (внутрішня і зовнішня): внутрішня призначається для герметизації місця з'єднання штока з отвором у корпусі клапана та одночасно служить манжетою, що закриває або відкриває клапан. Коли отвір у штоку знаходиться вище манжети, клапан закритий; якщо отвір шляхом натиснення на розпилювальну головку змістити нижче: продукт надходить в порожнину штока і далі в розпилювальну головку. Гумова прокладка, за допомогою якої закривається клапанний шток, має вирішальне значення в клапані, тому вимоги

до точності виготовлення манжет на всіх заводах дуже жорсткі. Другу (зовнішню) гумову прокладку ставлять у місці з'єднання кромки корпуса клапана на шийці балона. Ви- готовляють ці прокладки з різних полімерних матеріалів (неопрену, бутилу, вітону) залежно від природи хімічних речовин, з якими буде контактувати ця деталь під час експлуатації аерозольного балона.

Складовою частиною клапанно-розпилювальної системи є ***розпилювачі*** можуть бути різної конструкції залежно від того, який агрегатний стан повинен мати препарат і який шлях його введення . Розпилювачі мають забезпечувати: повне з'єднання клапана зі штоком, щоб уникнути підтікання лікарського засобу при натисканні штока; утворення аерозолю необхідної дисперсності; необхідні шляхи введення лікарського засобу.



Типи аерозольних розпилювачів:

— гінекологічного призначення; *2* — для протиастматичних препаратів;

3—5 —для рідких препаратів; *6* — для орального застосування;

7—9 —для пінних препаратів; *10* — для гелів; *11* — стоматологічного призна-чення; *12—15* — для назальних препаратів

Для отримання аерозолів з досить великим або малим розміром частинок у розпилювачі вставляють додаткові металеві або пластмасові форсунки для механічного дроблення ліків, що виходять з паковання. Регулюючи калібровані отвори в певних межах, можна отримати високоякісне розпилення ліків.

ПРОПЕЛЕНТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАННЯХ

Важливе значення для видачі аерозольного продукту мають розсіювальні або евакуаційні гази, за допомогою яких усередині посудин створюється тиск. Такі гази називаються ***пропелентами***.

Пропеленти класифікуються за величиною тиску насиченої пари, агрегатним станом при нормальних умовах і хімічною природою.

Залежно від ***тиску насиченої пари*** їх поділяють на дві групи: *основні*, здатні створювати самостійно тиск не менше 0,2 МПа, та *допоміжні* — створюють тиск менше 0,1 МПа**.**

За ***агрегатним станом*** вони поділяються на три групи:

1) ***зріджені гази*****:**

— фторорганічні сполуки (хладони, або фреони);

— вуглеводні пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан);

— хлоровані вуглеводні (вініл- і метилхлорид тощо);

2) ***стиснені*** (важкозріджувані) *гази* (азот, азот оксиди, вуглець діоксид);

1) ***легколеткі органічні розчинники*** (метиленхлорид, етиленхлорид тощо).

Хладони **(*фреони*)** — насичені фторовуглеводні або поліфторовуглеводні (часто містять також атоми Cl, рідше — Br). Їхні торгові назви складаються з фірмової назви (в Україні — хладон, у США — фреон, за міжнародним стандартом — літера R) і цифрового позначення. У лікарсь- ких засобах, що знаходяться під тиском, найчастіше застосовуються зріджені гази — хладони 11 (CCl_3F) і 12 (CCl_2F_2).

У зв'язку з впливом на стратосферний озон їх застосування зменшується. Зважаючи на це, ведуться розробки нових, екологічно безпечних хладонів (типу руйнуються в атмосфері з утворенням малоактивних речовин. За фізико-

хімічними властивостями хладони — газоподібні або рідкі речовини, що розчиняються в органічних розчинниках, погано або мало розчиняються у воді; деякі з них утворюють кристалогідрати.

Насичені парафінові вуглеводні порівняно з хладонами стабільні у водних середовищах і легші за воду, тому їх вигідно застосовувати для розпилювання препаратів на водній основі. Завдяки невеликій густині пропану і бутану для заповнення аерозольного балона їх потрібно значно менше, ніж хладону. Проте горючість цих зріджених газів не дозволяє їм змагатися з препаратами на основі органічних розчинників.

Стиснені гази відрізняються від зріджених не лише за агрегатним станом, а й за властивостями. Тиск стиснених газів значно менше залежить від температури. Однак тиск в балоні в міру витрачання продуктів падає, що може призвести до неповного витрачання вмісту. Стиснені гази зазви чай практично нерозчинні або відрізняються досить обмеженою розчинністю. Тому останніми роками проводяться дослідні роботи у сфері підвищення розчинності стиснених газів.

Кількість стисненого газу, необхідного для видачі вмісту паковання, незначна. Тому такі паковання дуже чутливі до витоку газу, викликаного або недостатньою герметичністю, або необережним поводженням. Для усунення цієї вади розроблено аерозольні паковання з розгалуженими або такими, що перевертаються, сифонними трубками, які запобігають видачі препарату в перевернутому положенні. Пропеленти цієї групи негорючі, дешеві, агресивно не впливають на металеві та полімерні матеріали.

ТИПИ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Класифікація аерозолів.
2. Характристика фармацевтичних аерозолів.
3. Медичні аерозолі.
4. Будова аерозольного паковання.

4.1 Металеві контейнери

4.2 Тридетальні балони

4.3 Дводетальні балони

4.4 Моноблочні алюмінісві балони

4.5 Скляні контейнери

5. Клапанно-розпилювальні пристрої.

5.1 Принцип дії аерозольного клапана.

6. Пропеленти, які застосовуються в аерозольних пакованнях.

6.5 Основні групи пропелентів.

6.6 Зріджені газu.

6.7 Стиснені (важкозріджувані) газu.

6.8 Легколеткі органічні розчинники.

7. Типи аерозольних систем.

7.1 Аерозолі-суспензії.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. З чого складається середовище аерозолів?
2. Як охарактиризувати аерозольні препарати ?
3. Як охарактиризувати фармацевтичні аерозолі ?
4. На які групи поділяють аерольні балони?
5. Який принцип дії клапанно-розпилювальних систем?
6. Які пропеленти застосовують в аерозольних пакованнях?
7. Які існують типи аерозольних систем?
8. Яка характеристика аерозолей-суспензій?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 9

Тема: Медичні спреї. Технологія аерозольних систем. Стандартизація зберігання препаратів під тиском.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів:

Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та

дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву гус препаратів під тиском та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості препаратів під тиском. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику медичних спреів. Знати технологію аерозольних систем та зберігання препаратів під тиском.

Основні поняття:

Медичні спреї **-** препарати, що знаходяться під тиском.

Аерозолі –розчини -в аерозолях-розчинах активна речовина розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, який добре змішується з пропе- лентом.

Водні піни- складаються переважно з водної фази, яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований пропелент.

Водно-спиртові піни являють собою систему, що складається з води, спирту етилового, піноутворювача і пропеленту в таких співвідношеннях, в яких вони взаємно розчиняються.

Неводні піни дозволяють вводити до їхнього складу інгредієнти, чутливі до вологи.

Аерозолі-суспензії. Це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольному концентраті. У аерозолях-суспензіях пропелент може бути включений у дисперсну фазу або в дисперсійне середовище.

Наповнення стиснутими пропелентами**:** при використанні як пропеленту стиснених газів наповнення ними балонів проводиться під тиском через клапан.

План і організаційна структура лекції:

	Основні етапи лекції та їх зміст.	**Цілі у рівнях астракції.**	**Тип лекції, онащення лекції.**	**Розподіл часу.**

	2	**3**	**4**	**5**
	Підготовчий етап Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитиної мотивації. *Основний етап* Викладення лекційнго матеріалу. План: 1. творення медичних спреїв. 2. ехнологія різних аерозольних систем. 3. Приготування концентрату. 4. Аерозолі-розчини. 5.Характерика водних, водно-спиртових пін, неводних пін. 6.Аерозолі-суспензії. 7.Методи наповнення під тиском. 8.Стандартизація і зберігання препаратів під	I II	Лекція комбінова Слайди Список літератури, питання, завдання.	1% 2% 90%

	тиском. 9.Шляхи вдосконалення аерозольних паковань. 10. Сучасні системи доставки аерозольних препаратів. 10.1 Спенсери. 10.2 Небулайзери *Заключний етап* Резюме лекції, загальні висновки.Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.	III		2% 3% 2%

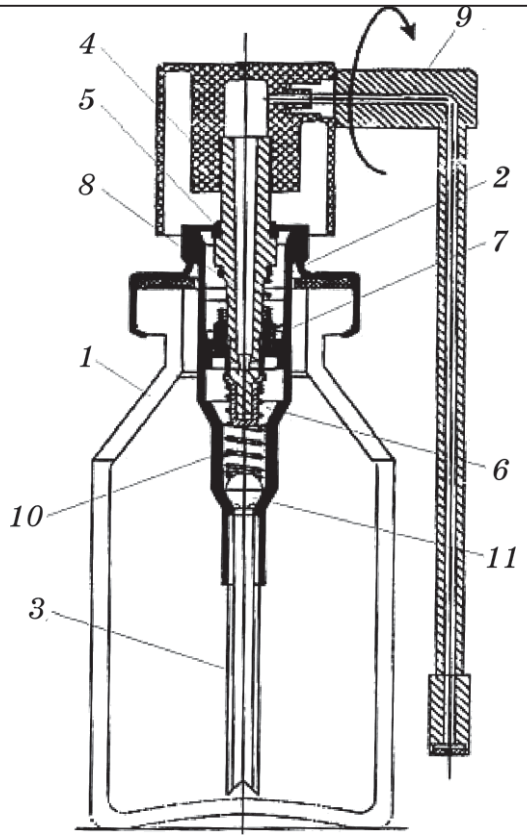
1. Створення медичних спреїв.
2. Технологія різних аерозольних систем.
3. Приготування концентрату.
4. Аерозолі-розчини.
5. Характерика водних, водно-спиртових пін, неводних пін.
6. Аерозолі-суспензії.
7. Методи наповнення під тиском.
8. Стандартизація і зберігання препаратів під тиском.
9. Шляхи вдосконалення аерозольних паковань.
10. Сучасні системи доставки аерозольних препаратів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЧНИХ СПРЕЇВ

До препаратів, що знаходяться під тиском, також належать і спреї. На відміну від аерозолів вони не містять пропелентів, а тиск, необхідний для виходу вмісту у вигляді дисперсного струменя, досягається за допомогою механічного розпилювача — клапана насосного типу (мікронасоса) або за рахунок фізичної сили стискання полімерного балона (так званий «розпилювач»). Порівняльний аналіз характеристик свідчить, що аерозоль і спрей достатньо близькі і відрізняються розмірами розпилюючих частинок, у той час як «розпилювач» має принципові недоліки: відсутність герметичності, неможливість дозування, ймовірність контамінації під час використання та поява струменю (відсутність дисперсного розпилення) при відхиленні від вертикального положення.

На відміну від аерозольного паковання тиск усередині баллона спрею рівний атмосферному тиску, тому значно спрощуються вимоги до матеріалу контейнера і його механічних властивостей. Як матеріал для паковання найчастіше використовуються скло і полімерні матеріали. Видача вмісту спрею відбувається за допомогою ***мікронасоса*** (помпи, механічного пульверизатора), що закріплюється на горловину балона. Мікронасоси складаються з більшої кількості деталей, ніж клапани, тому технологічний процес їх виробництва складніший і вимагає більшої кіль- кості операцій. На відміну від аерозольних клапанів, закріплення яких відбувається на шийках балонів вальцюванням (обтисненням), насоси мо- жуть бути виготовлені не лише для закріплення на шийці вальцюванням, а й для нагвинчування або защипування. У цьому випадку контейнерами для продукції можуть бути різні пластикові, скляні або алюмінієві флакони. Паковання спрею (рис. 13.5) складається з контейнера, герметично закритого мікронасосом, сифонної трубки і насадки з розпилювачем.



Складові паковання спрею з мікронасосом:

— контейнер; *2* — алюмінієва капсула; *3* — сифонна трубка;

— насадка з розпилювачем; *5* — шток; *6* — карман (порожнина) корпуса насоса;

— канал розпилювача; *10* — пружина; *11* — запірна кулька

Найбільш складним елементом паковання є мікронасос, який складається з дозатора і розпилювальної насадки. Для різних препаратів, у залежності від способу застосування, можуть бути використані насадки, що відрізняються за конфігурацією:

—…… насадка для зовнішнього застосування;

—…… насадка для місцевого застосування у порожнині рота;

—…… насадка для інтраназального введення.

Принцип роботи мікронасоса полягає в наступному: при натисканні на насадку *4* шток *5* рухається вниз і видавлює частину препарату з порожнини корпуса насоса *6* через отвір *7* в канал *8*, з'єднаний з каналом розпилювача *9*.

Повернення штока *5* у вихідне положення здійснюється пружиною *10*. При поверненні штока в початкове положення в порожнині корпуса *6* створюється розрідження, тиск на запірну кульку *11* слабшає і рідина з флакона через сифонну трубку *3* знову заповнює цю порожнину. Потім цикл повторюється.

Застосування таких паковань ефективне не для всіх препаратів. Для розпилення суспензій з високим вмістом твердих речовин, плівкоутворювальних препаратів, пін тощо такі насоси непридатні.

Порівняно з аерозолями спреї є більш грубодисперсними системами, розмір частинок, що розпилюються, в основному залежить від конструкції розпилювальних насадок і в'язкості лікарських композицій.

Для отримання тонкодисперсного струменя в таких випадках поєднують високий гідравлічний тиск, що створюється мікронасосом, з малим проходом перерізу отвору клапанів (для цього використовують лазерні технології).

ТЕХНОЛОГІЯ РІЗНИХ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Загальну схему технологічного процесу виробництва препаратів, що знаходяться під тиском, зображено на рис. 13.6.

Схема технологічного процесу отримання препаратів, що знаходяться під тиском.

Приготування концентрату. Під час приготування аерозольних концентратів можуть бути використані найрізноманітніші за своїми властивостями хімічні сполуки та їх суміші. Найчастіше концентрат складається з кількох індивідуальних речовин, які мають бути певної в'язкості, сумісними з пропелентом, стійкі до дії низьких і високих температур і не повинні взаємодіяти з деталями контейнера. Як співрозчинники краще використовувати неполярні речовини, оскільки навіть малі кількості води можуть спричинити гідроліз деяких пропелентів, що призведе до виділення хлористого водню, розкладання активних речовин і корозії металевих деталей контейнерів.

Залежно від ступеня змішуваності компонентів основної рецептури з пропелентом, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, поділяють **на *аерозолі-розчини, піни в аерозольному пакованні, аерозолі-суспензії та комбіновані системи*.**

Аерозолі-розчини. В аерозолях-розчинах активна речовина розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, який добре змішується з пропелентом. Після видачі вмісту з балона пропелент випаровується, а лікарська речовина залишається у вигляді туману в чистому вигляді або розчиненою в співрозчиннику.

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лікарських речовин, у реакторах, забезпечених теплообмінною оболонкою і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється шляхом відстоювання, фільтрації або центрифугування. Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при нагріванні, очищення — під тиском. У разі застосування летких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин ведуть у закритих реакторах, а фільтрацію — під тиском. До складу аерозольних систем можуть входити стабілізатори та консерванти. Після контролю напівпродукту розчин фасують у підготовлені балони.

Вирішальним чинником у технології аерозолів-розчинів є тиск усередині

балона, контроль якого може слугувати кількісною характеристикою деяких фізико-хімічних властивостей: повноти видачі вмісту з балона, його дисперсності, а також розчинності пропеленту в концентраті. Чим більша здатність аерозольного концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в аерозольному балоні.

У випадку застосування як пропеленту не стиснутого, а зрідженого газу тиск у балоні залишається сталим, доки в ньому буде перебувати хоча б одна крапля рідкого пропеленту.

Розчинність пропелентів у водних середовищах можна підвищити не лише введенням співрозчинників, що добре поєднуються з ними, а й за рахунок ПАР, які можуть солюбілізовати їх у процесі змішування. Чим більша здатність розчину ПАР до солюбілізації хладону, тим нижчий тиск усередині паковання має суміш їхніх парів. Ступінь солюбілізації, стійкість отриманих систем та їх основні фізико-хімічні властивості обумовлені видом пропеленту і типом ПАР.

Склади, що видаються з паковання у вигляді пін. Значна кількість аерозольних складів є емульсійними системами, що видаються у вигляді пін. Вони поділяються на три класи: ***водні, водно-спиртові*** **і** ***неводні піни.*** Для отримання піноутворювальних аерозолів використовують ефективні піноутворювачі, які в малих концентраціях забезпечують отримання великої піни, стійкість якої залежить від багатьох факторів, основними з яких є: концентрація піноутворювача, наявність електроліту, pH середовища, в'язкість розчину, концентрація і тип пропеленту, наявність добавок.

Водні піни становлять найбільшу групу препаратів в аерозольних пакованнях. Вони складаються переважно з водної фази, яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований пропелент. При видачі рідкий пропелент бурхливо скипає та утворює піну. Концентрація пропеленту у водних пінах може бути від 3,5 до 89 % і залежить від його типу. Найчастіше використовують хладон 114, хладон 12, їх суміші (40:60), рідше хладо- ни 142, легкою гідролізованістю в присутності води.

Водно-спиртові піни являють собою систему, що складається з води, спирту етилового, піноутворювача і пропеленту в таких співвідношеннях, в яких вони взаємно розчиняються. Під час приготування водно-спиртових пін піноутворювач має бути частково розчинний у системі «вода —спирт» і повністю в системі «вода — спирт — пропелент».

Неводні піни дозволяють вводити до їхнього складу інгредієнти, чутливі до вологи. Властивості їх можна змінювати залежно від типу і концентрації ПАР, пропеленту і неводної фази. У неводних пінах безперервною фазою є мінеральні масла або рослинні олії, гліколі тощо. Такі піни дрібнопористі, густі, однорідніші за розміром бульбашок газу, у деяких випадках наближаються до кремів. Суміш пропеленту і олії значно впливає на тиск всередині балона, знижуючи його, тому для забезпечення повної евакуації вмісту з балона вибір пропеленту відіграє вирішальну роль.

Після контролю напівпродукту розчин фасують у підготовлені балони. Піну, отриману з аерозольних паковань, оцінюють за такими показниками: *зовнішній вигляд*; *тип видачі її з паковання* (плавна, переривчаста, шумна); *стабільність і час існування*; *пружні властивості*; *висушуваність* (у відсотках у часі); з*мочувальні властивості*; *густина*, *в'язкість* і *дисперсність*.

Аерозолі-суспензії. Це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольному концентраті. У аерозолях-суспензіях пропелент може бути включений у дисперсну фазу або в дисперсійне середовище. У будь-якому випадку діюча речовина диспергована в нелеткому розчиннику.

Основні фактори, що впливають на якість аерозолів-суспензій: фізико-хімічні властивості речовин, що входять до складу аерозолів; співвідношення між компонентами наповнювача; конструктивні особливості аерозольного паковання; температурні умови експлуатації балонів. На стабільність суспензій також впливають питома маса і в'язкість рідкої фази.

В аерозолі-суспензії вводять речовини інертні в хімічному відношенні, що зводить до мінімуму процеси взаємодії і підвищує стійкість при зберіганні.

Деякі аерозолі-суспензії можуть зберігатися тривалий час і не поступаються тривалістю зберігання активної речовини в сухому вигляді.

Як переваги препаратів у вигляді аерозолів-суспензій можна виділити такі: можливість використання речовин як розчинних, так і не розчинних, у цьому середовищі; виражений пролонгований ефект; регулювання дії шляхом зміни розміру частинок.

Основний недолік аерозолів-суспензій — термодинамічна нестійкість, яка є їх природним станом. З часом усі суспензії розшаровуються, тому основними характеристиками цих систем є дисперсність та наявність агрегативної та кінетичної (седиментаційної) стійкості. З метою підвищення агрегативної і кінетичної стійкості суспензій застосовуються різні технологічні прийоми і методи. Найбільш ефективний спосіб стабілізації аерозолів-суспензій — зниження поверхневого натягу на межі фаз, що утворюють суспензію, шляхом додавання ПАР. Як такі речовини додають спирти жирного ряду, деякі естери, що перешкоджають злипанню частинок і одночасно змащують клапанно-розпилювальну систему. Застосовують іноді й співрозчинники для пропеленту (мінеральні масла, неіоногенні ПАР, гліколі та інші речовини).

В аерозолі-суспензії вводять здебільшого полярні речовини; суспендовані в хладонах, вони можуть утворювати агрегати. На агрегацію частинок впливає матеріал паковання. Найменше агрегування частинок відбувається в металевих пакованнях, найбільше — у скляних аерозольних балонах.

Для аерозольних суспензій розмір частинок не має перевищувати 40— 50 мкм, а для інгаляційних аерозолів найкращий ефект одержано при ве- личині частинок 5—10 мкм. При цьому вміст порошку має бути не більше 10 %. Порошок не повинен бути гідрофобним, оскільки з часом частинки його будуть збільшуватися в розмірах. Після контролю напівпродукту суспензії фасують у підготовлені балони.

Наповнення балонів пропелентом. Після дозування в балони приготованого концентрату проводиться їх наповнення пропелентом. На

фармацевтичні виробництва хладони (пропеленти) надходять у спеціальних посудинах, а подача їх на лінію наповнення — це специфічні операції, які вимагають особливих умов і обладнання, що працює під тиском.

Нині існує два методи заповнення аерозольних балонів пропелентом:

- низькотемпературний спосіб, або «холодне наповнення»;
- наповнення під тиском.

При низькотемпературному способі охолоджений балон заповнюється попередньо охолодженими концентратом і рідким пропелентом, герметизується клапаном і підігрівається до кімнатної температури. Для запобігання великих втрат пропелент зазвичай охолоджують до температури, яка на 5 °С нижче температури його кипіння, і вводять у балон за один прийом. Якщо кількість пропеленту складає 5—15 %, то його змішують з концентратом і охолоджують, а потім суміш подають на лінію наповнення і герметизації балонів.

Основною вадою цього методу є утворювання льоду на наповнювальній головці, у результаті чого її необхідно періодично очищувати. Цей метод неможливо використовувати для концентратів з високою в'язкістю і розчинів, в яких присутня вода. Крім того, метод пов'язаний з експлуатацією техніки глибокого охолодження, тому при цьому способі не можна використовувати скляні балони.

Основним при виробництві аерозолів є ***метод наповнення під тиском***. Принцип його полягає в тому, що в наповнені продуктом і герметизовані клапаном балони нагнітається під тиском зріджений або стиснутий пропелент.

Наповнення стиснутими пропелентами: при використанні як пропеленту стиснених газів наповнення ними балонів проводиться під тиском через клапан. При цьому методі стиснений газ не дозують, а в балон вводиться така його кількість, що забезпечує необхідний тиск у пакованні. Повітря з балона може бути видалене або уведенням інертного газу перед герметизацією, або введенням краплі хладону, або вакуумізацією.

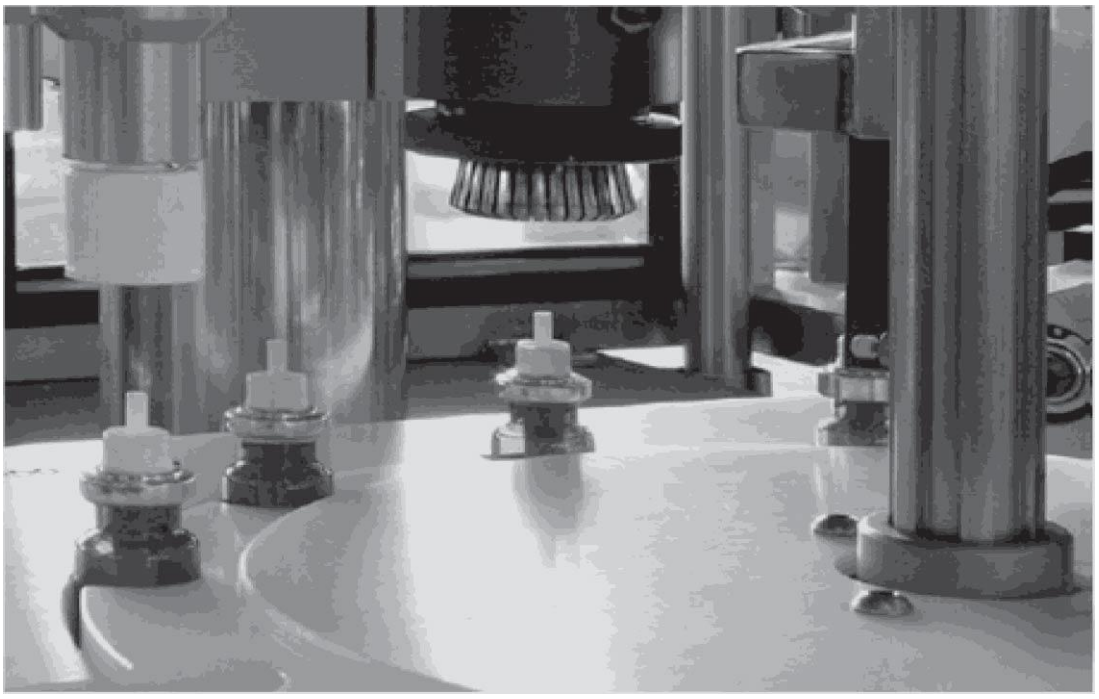
Наповнення розчинними стиснутими пропелентами: якщо стиснений газоподібний пропелент розчинний у концентраті (наприклад, закис азоту), то

наповнення балона пропелентом також здійснюється через клапан, але при цьому процес має супроводжуватися енергійним струшуванням для кращого поглинання пропеленту концентратом. Уведення газу і струшування тривають до повного насичення концентрату і встановлення рівноваги системи. Зазвичай це займає до 20 с. Цей спосіб використовують в основному для аерозольного паковання харчових продуктів.

Для наповнення аерозольних балонів існує велика кількість різних автоматичних установок і ліній, продуктивність яких може бути від 2 до 20 мільйонів аерозолів на рік. Серед них слід виділити автоматичні лінії для заправки аерозолю і спрею сімейств NQDG, BQGF, GFF компанії — LUXUN" (Китай). Лінії можуть бути укомплектовані автоматом для перевірки герметичності балонів і пакувальними машинами. Серед світових лідерів у виробництві обладнання для отримання аерозолів фірми «Terco» (США), «Pamasol» (Швейцарія), «Coster» (Італія), що пропонують лінії продуктивністю 500 балонів за хвилину і більше.

Загальна схема роботи лінії наповнення аерозольних балонів складається з таких операцій: балони завантажують на доріжку транспортера і подають у мийну машину, де вони проходять стадію мийки, ополіскуються, обробляються парою і сушаться. Після цього балони подаються на стіл-накопичувач лінії наповнення, а потім по конвеєрному стрічковому транс

портеру надходять в автомат для продування стерильним стисненим повітрям. Далі автоматичний дозувальний пристрій наповнює балон концентратом, після чого з нього видаляється повітря. Для цих цілей автоматична головка дозує 1—2 краплі зрідженого пропеленту, який, випаровуючись, витісняє повітря, що знаходиться в балоні. Далі балони герметизують (рис.



Вузол герметизації аерозольних флаконів

Цей процес здійснюється пристроєм закріплення клапана. Закріплення клапана може здійснюватися двома способами: за допомогою розтискних цанг або закаткою шляхом обертання роликів навколо шийки балона. Після цього вони надходять до дозаторів, які впорскують у них пропелент (хладон) під тиском. Порційні дозатори можуть бути роторного або лінійного типу. Після заповнення балонів пропелентом вони проходять перевірку на міцність і герметичність у водяній ванні при температурі 45±5 °С протягом 15-20 хв (для скляних) або 5-10 хв (для металевих балонів). При нагріванні у ванні балонів у них створюється підвищений тиск, і вони або вибухають, або виділяють пропелент, помітний за бульбашками, які піднімаються у воді. Браковані балони витягують з ванни. Деякі лінії виробництва аерозолів забезпечені спеціальними детекторами з газовими аналізаторами, які контролюють мінімальні кількості витоку пропеленту з балонів. Негерметичні балони бракуються автоматично.

Далі балони по конвеєру надходять у сушильний тунель і просушуються після води, а потім проходять контрольне зважування на автоматичних вагах. При не відповідності маси балони бракуються автоматично. Якщо аерозольні паковання містять як пропелент стиснений газ, то їх контролюють на наявність тиску газу за допомогою манометра. Балони, що не містять газу,

відбраковуються автоматично.

Балони обладнують розпилювачами, перевірка якості яких здійснюється на спеціальному автоматичному пристрої. За допомогою орієнтуючого автоматичного пристрою на балони одягаються захисні ковпачки. Автомат маркує балони (серія, термін придатності та інші дані). Після цього балони надходять на лінію пакування, де їх поміщають в пачки і додають інструкцію з використання. Потім ці пачки пакують у транспортну тару.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ І ЗБЕРІГАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

Стандартизація аерозольних паковань на підприємствах проводиться відповідно до НД і включає в себе кілька видів контролю: органолептичний, фізико-хімічний, хімічний і біологічний (при вмісті в складі серцевих глікозидів та інших речовин).

Державна фармакопея України передбачає контроль лікарських препаратів, що знаходяться під тиском, за такими показниками: *опис*; *перевірка на герметичність контейнера*; *вимірювання тиску всередині контейнера*; *визначення відсотка виходу вмісту контейнера*; *ідентифікація*; *супровідні домішки*; *мікробіологічна чистота*; *кількісне визначення АФІ і антимікробних консервантів*; *перевірка роботи клапана*.

Для аерозольних паковань, оснащених дозувальним клапаном, додатково контролюють *середню масу ЛЗ в одній дозі і кількість доз, що видаються*. Для ЛЗ, призначених для загальної дії, у вигляді суспензій або емульсій, що знаходяться під тиском з клапаном дозувальної дії, додатково контролюють *однорідність дозування*. Для ЛЗ, що перебувають під тиском у вигляді суспензій, призначених для введення в бронхи і легені, додатково контролюють *розмір частинок*.

Піни, отримані з аерозольних паковань, додатково оцінюють за такими показниками: *відносна густина піни, час розширення* (час досягнення максимального об'єму не має перевищувати 5 хв).

Внутрішній тиск в аерозольному пакованні має відповідати вимогам

окремої НД. Його визначають манометром, клас точності якого повинен бути 2,5. Заповнені паковання перевіряють на міцність і герметичність. Відсоток виходу вмісту аерозольного балона X, %, аналізують за формулою

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \cdot 100, \qquad (13.1)$$

де m_1 — маса всього паковання з вмістом, г; m_4 — маса порожнього балона, г; m_5 — маса вмісту, зазначеного на етикетці, г.

Значення середньої маси препарату в одній дозі $m_{сер}$ обчислюють за формулою

$$m_{ср} = \frac{m_2 - m_3}{n}, \qquad (13.2)$$

де m_2 — маса балона після перших п'яти натискувань, г; m_3 —маса балона після 10—20 натискувань, г; n — кількість натискувань, указане в окремій НД.

Відхилення в дозі допускається не більше ± 20 %, якщо немає інших указівок в окремих НД.

Кількість доз ЛЗ, що видаються з контейнера, розраховують за формулою

$$N = \frac{m_1 - m_4}{m_{сер}}$$

Якісні аерозольні контейнери направляють на лінію пакування. Аерозолі пакують у міцні ящики, якщо препарат вогненебезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається транспортна тара з картону.

Аерозольні балони при їх транспортуванні мають специфічні умови порівняно з чинними правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримуватись зазначених на пакованні та в НД умов зберігання (уникати ударів, дії прямих сонячних променів і високої температури).

ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАНЬ

У зв'язку з триваючою дискусією про шкідливий вплив фторовуглеводневих пропелентів на навколишнє середовище і можливу їх заборону ведуться інтенсивні розробки альтернативного паковання. Ці роботи спрямовані: на створення паковання з механічним розпилювачем насосного типу; використання нешкідливих витиснювачів (пропелентів); розробку нових методів розпилення; удосконалення існуючих конструкцій аерозольних контейнерів тощо.

При пошуку адекватного пропеленту було вивчено близько 15000 речовин. І лише гідрофторовуглеці були визнані єдиними речовинами, здатними замінити фреони. На відміну від фреону гідрофторовуглеці не містять атома хлору, не руйнують озоновий шар, практично не викликають «парникового ефекту», абсолютно не токсичні. Особливо це важливо при використанні безфреонових дозувальних аерозольних інгаляторів (ДАІ), які покращують відтворюваність інгаляційної дози, її доставку, спрощують техніку інгаляцій.

У сфері створення різних аерозольних паковань усе більшого поширення набуває паковання, що отримало назву «бар'єрного». Суть його полягає в тому, що продукт відділений від пропеленту бар'єром — рухомою перегородкою, яка запобігає контакту між ними. При цьому різко розширю ються можливості паковання, оскільки виключається хімічна взаємодія між пропелентом і продуктом, а також стає неможливим надходження пропеленту в атмосферу. Конструктивно двокамерні аерозольні паковання виконують у різних варіантах:

з поршнем, з вкладишем, з внутрішнім мішечком (рис.13.8) тощо.

Рисунок 13.8. Клапан з мішечком для бар'єрного паковання

Кількість пропеленту в таких пакованнях мала, тому струмінь, що видається з них, недостатньо дисперсний. Для підвищення дисперсності підбирають малов'язкі рецептури, зменшують прохідні перерізи отворів і каналів клапанів або вводять дуже малі кількості пропеленту в препарат.

Також значного поширення находять стискні балони, що виготовляють з еластичних полімерів (поліолефінів, акрилонітрилу, поліестеру, поліуретанових та інших смол). Принцип їхньої роботи базується на дії м'язової сили стискання такого балона і видавлюванні продукту через отвір з малим перерізом. Такі паковання найдешевші, однак вони потребують значних зусиль для приведення їх у дію і видають грубодисперсні аерозолі.

Усім перерахованим пакованням притаманна одна пільна вада: неможливість досягнення достатнього внутрішнього тиску порівняно з тиском, створюваним звичайними аерозольними пакованнями зі зрідженими пропелентами.

СУЧАСНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ АЕРОЗОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Нині в клінічній практиці для інгаляції використовуються кілька систем доставки аерозольних препаратів**:**

- дозовані аерозольні інгалятори під тиском (фреонові і безфреонові);
- комбінація дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) зі спейсером;
- дозувальні порошкові інгалятори (ДПІ);
- небулайзери.

За допомогою наведених пристроїв рідкі або тверді ЛЗ у вигляді парів або аерозолів уводяться в легеніз метою досягнення місцевої або системної дії. Розмір частинок аерозолю для інгаляції підбирається таким чином, щоб значна їх частина осаджувалась в легенях.

Спейсер (аерозольний резервуар) — об'ємна камера, яка сполучає ДАІ з дихальними шляхами хворого. У спейсер частинки лікарського препарату потрапляють з інгалятора і знаходяться всередині камери в завислому стані близько 20 с. Протягом цього часу хворий може вдихнути ліки за один або кілька разів, не турбуючись про координацію вдиху з натисненням на клапан інгалятора.

Спейсери значно спрощують техніку інгаляцій, що дозволяє використовувати ДАІ практично для всіх пацієнтів, включаючи дітей, людей похилого віку та осіб з незадовільною технікою виконання інгаляційних процедур. У дітей до трьох років використовують спейсери, обладнані масками. Основна вада спейсерів — їхня відносна громіздкість, що ускладнює їх використання хворими поза домом.

У ***дозувальних порошкових інгаляторах*** лікарську речовину використовують у вигляді дрібнодисперсного порошку, поміщеного в блістери з подвійної фольги, які симетрично розташовані на диску. Для ефективного використання ДПІ хворий має здійснювати вдих через інгалятор з максимальним зусиллям.

Переваги ДПІ: портативність; зручність і відносна простота використання; відсутність пропелентів; відсутність необхідності в

синхронізації вдиху з натискуванням на клапан інгалятора; можливість використання дітьми, починаючи з п'ятирічного віку.

Проте в ДПІ є свої вади: необхідність досить потужного повітряного потоку на вдиху, що ускладнює їх використання при нападах задухи і дітьми до п'яти років; низька відтворюваність розміру частинок; згубна дія вологості на роботу і зберігання ДПІ; неможливість використовувати спейсер; погана сприйнятливість вдихання порошкоподібних форм деякими хворими, в яких при цьому виникає кашель і/або бронхоспазм.

Небулайзери **(**від лат. *nebula* — туман, або хмаринка) застосовуються в медичній практиці майже 150 років. Переваги небулайзерів: здатність генерувати аерозольні частинки респірабельного розміру (1—5 мкм); можливість доставки великої дози препарату протягом короткого періоду часу (зазвичай 5—10 хв); низька орофарингеальна депозиція препаратів; проста техніка інгаляції, яка здійснюється в режимі «спокійне дихання», оскільки відсутня необхідність координації вдиху з надходженням аерозолю і немає потреби у форсованому вдиху; можливість включення в контур небулайзера подачі кисню і проведення штучної вентиляції легенів; можливість використання системи при найважчих станах (астматичний статус) у людей похилого віку і дітей, при рухових розладах і порушеннях свідо- мості; при небулізації не потрібний пропелент.

Недоліки, властиві більшості небулайзерів: лікарський препарат при проведенні небулізації не вдається використовувати повністю, оскільки частина його залишається в так званому мертвому просторі небулайзера, навіть якщо його камера практично повністю осушена. Залишковий об'єм залежить від конструкції небулайзера і зазвичай знаходиться в межах 1 мл. З урахуванням цієї величини об'єм наповнення небулайзерів має бути не менше 2 мл. У небулайзерах із залишковим об'ємом понад 1 мл по- чатковий об'єм повинен бути близько 4 мл, що значно підвищує витрату препарату. Залишковий об'єм може бути зменшений шляхом легкого струсу камери небулайзера в кінці процедури, при цьому крупні краплі розчину зі стінок камери повертаються в

робочу зону, де він знову піддається небулізації. У цілому чим більший початковий об'єм розчину, тим більша частка препарату інгалюється. Однак при цьому час небулізації також збільшується. Крім того, слід ураховувати, що більшість лікарських препаратів для небулізації розфасована по 2,2 мл. Тому підвищення об'єму наповнення може потребувати додаткових витратних матеріалів, що збільшить вартість терапії.

R. Carsten зі співробітниками з Ludwig-Maximilians University (Мюнхен, Німеччина) запропонували нову лікарську форму аерозолю, що отримала назву ***наномагнітозолю***. У ній лікарську речовину змішано з наночастин- ками азот оксиду, який забезпечує магнітні властивості нової лікарської форми з формуванням золю у вигляді мікрокрапельок розміром приблизно 50 нм. Нова форма аерозолю випробувана в експериментах на мишах. Інгаляції здійснювалися під контролем зовнішнього магнітного поля, що дозволяло спрямовувати аерозоль у потрібну ділянку легенів. При цьому ефективність його доставки в бронхи вдалося підвищити у вісім разів. снуючі сьогодні інгалятори доставляють у легені не більше 4 %

лікарської речовини. Це змушує лікарів значно підвищувати його дозу, що загрожує високим ризиком небажаних побічних ефектів.

Поки що рано робити прогнози, наскільки ефективним виявиться наномагнітозоль у людини через набагато більш розвинену систему бронхів. Крім того, доведеться також розв'язати проблему створення градієнтів магнітних полів навколо грудної клітки людини, що значно складніше, ніж у дрібних тварин.

Прогресивний напрям розвитку препаратів під тиском — розробка фахівцями Корейського інституту радіології і медицини спрею зі стовбурових клітин шкіри потерпілого. Препарат дозволяє ефективно лікувати значні ураження шкіри від опіків і дії радіації.

Таким чином, нині препарати, що знаходяться під тиском, набувають усе більшого розповсюдження в медицині для лікування різних патологічних станів

організму людини і постійно удосконалюються.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які методи створення медичних спреїв ?
2. Які існують технології аерозольних систем?
3. Надати характеристику аерозолям-розчинам.

5. Яка різниця між водними, водно-спиртовими пінами, неводними пінами ?

6. Як охарактеризовувати аерозолі-суспензії?

7. Які методи наповнення під тиском ?

8. Як відбувається стандартизація і зберігання препаратів під тиском.

9.Які шляхи вдосконалення аерозольних паковань.

10. Надати приклади сучасних систем доставки аерозольних препаратів.

11. Охарактеризуйте спенсери та небулайзери.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як можно охаректиризувати медичні спреї?

2. Як відбувається приготування концентрату?

3.На які класи поділяються піни?

4.Як відпувається наповнення балонів пропелентом.

5. У чому полягає метод наповнення під тиском?

6. Що таке спенсери та небулайзер

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

4. 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.

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

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

7. 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.

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

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

10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.

Лекція № 10

Тема: «Фізико -хімічні і технологічні властивості порошків та гранулятів- 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефектичність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індівідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я. Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів,

закономірностей технології заводського виробництва сформувати у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву препаратів. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву порошків, таблеток методом прямого пресування і з попередньою грануляцією та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості таблеток покритих оболонкою та медичних капсул.

Основні поняття:

Питома поверхня - загальна поверхня, зайнята порошкоподібною речовиною, а поверхня контакту - поверхня, створена зіткненням частинок порошку

Фракційний склад- порошкової маси для одного і того ж препарату непостійний і змінюється в межах одного хіміко-фармацевтичного виробництва.

Насипна (об'ємна) густина - це маса одиниці об'єму вільного порошку і залежить від густини речовини, форми і розміру частинок, їх висновку.

Відносна щільність - відношення об'ємної щільності до істинної.

Пористість - кількість вільного простору (пор, пустот) між частинками порошку.

Пресування (власне таблетування) – це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску.

Пряме пресування – це процес пресування НЕ гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції і, таким чином має перевагу перед таблетування з попередніми гранулювання порошків.

Обезпилювання – процес видалення з поверхні таблеток, що виходять із преса, пилових фракцій.

Гранулювання – спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетуємої суміші і запобігання її розшаровування.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	**Основні етапи лекції та їх зміст.**	**Цілі у рівнях абстракції.**	**Тип лекції, оснащення лекції.**	**Розподіл часу.**
1	**2**	**3**	**4**	**5**
I 1.	*Підготовчий етап* Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
II 3.	*Основний етап* Викладення лекційного матеріалу. План: 1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток. 2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.	I	Слайди	90%

	3.Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.	II		
	4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.	III	Список літератури, питання, завдання.	
	5.Покриття таблеток оболонками. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.			
III	*Заключний етап*			
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			2%
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			3%
6.	Завдання для самопідготовки студента.			2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.

1.1 Таблетки «шипучі», розчинні і диспергованi.

1.2 Таблетки з модифікованим вивільненням.

2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.

 2.1 фізичні, хімічні технологічні (фармако-технологічні) структурно-механічні властивості.

Фізичні властивості : Питома поверхня ,контактна поверхня, дійсна щільність, змочуваність., кіофільність, гігроскопічність, кристалізаційна вода.

2.3 Електричні властивості.

2.4.Технологічні властивості

2.5 Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.

3.1 Форма і розмір частинок.

Форми : видовжені , пластинчасті ,рівноосьові.

4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.

5.Покриття таблеток оболонками.

6.Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Таблетки (*Tabulettae*, від лат. *tabula* — дошка, *tabelae* — дощечка, плитка) — ТЛФ, що містить одну дозу однієї або кількох діючих речовин, отримана пресуванням певного об'єму частинок. Більшість таблеток при- значена для приймання всередину. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільняється.Ще в «Каноні лікарської науки» Абу Алі ібн Сіни згадувалися такі ЛФ, як коржики (є прообразом сучасних таблеток), які залежно від призначення і дозування ділили на ***дозовані*** форми для безпосереднього застосування і ***недозовані*** для зберігання і подальшого застосування. Перші відомості про таблетки з'явилися в середині XIX століття. У 1844 році в Англії Брокедон отримав патент на приготування таблеток калій гідрокарбонату методом пресування. У 1846—1897 роках виробництво таблеток було розпочате в США, Франції, Швейцарії. У 1872 році в Німеччині виготовлення таблеток вперше запропонував Розенталь. У 1901 році вперше таблетки як дозована ЛФ включені у Шведську фармакопею. Таблетки, що випускаються фармацевтичною промисловістю, складають значну частину серед ГЛЗ. Промислове виробництво таблеток у всьому світі постійно зростає.

ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ТАБЛЕТОК

Таблетки як лікарська форма набули широкого розповсюдження в усьому світі, завдяки таким ***позитивним якостям***:

- належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, що за- безпечує високу продуктивність, чистоту і гігієнічність виробництва;

- точність дозування лікарських речовин, що вводяться в таблетки;
- портативність таблеток, що забезпечує зручність їх застосування, зберігання і транспортування;
- тривала стабільність лікарських речовин у спресованому стані;
- можливість нанесення оболонок для захисту нестійких речовин;
- можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, забарвлення), що досягається нанесенням покриттів;
- поєднання ЛР, несумісних за фізико-хімічними властивостями в ін- ших лікарських формах;
- локалізація дії лікарської речовини в певному відділі ШКТ нанесенням оболонок, розчинних у кислому або лужному середовищі;
- пролонгація дії АФІ (шляхом нанесення певних покриттів, викори- станням спеціальної технології та складу таблеток-ядер);
- регулювання послідовного всмоктування кількох ЛР із таблетки за певні проміжки часу (багатошарові таблетки);
- запобігання помилок при прийманні ліків — завдяки нанесенню на поверхні таблеток відповідних написів.

Однак таблетки мають і деякі ***недоліки***: дія ЛР у таблетках розвивається відносно повільно; при зберіганні вони можуть цементуватися, при цьому збільшується час розпадання; до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а іноді спричи- няють деякі побічні явища (наприклад, тальк подразнює слизову оболонку шлунка); окремі ЛР утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть викликати сильне подразнення слизових оболонок; таблетки неможливо ввести хворому при блюванні і непритомному стані; не всі хворі, особливо діти, можуть вільно проковтнути таблетки.

Таблетки класифікують за різними ознаками:

- за складом: ***прості*** (однокомпонентні) і ***складні***

(багатокомпонентні);

- структурою будови: ***одношарові, багатошарові*** (не менше двох шарів) і

каркасні, без оболонки (покриття) **або** ***покриті оболонкою***;

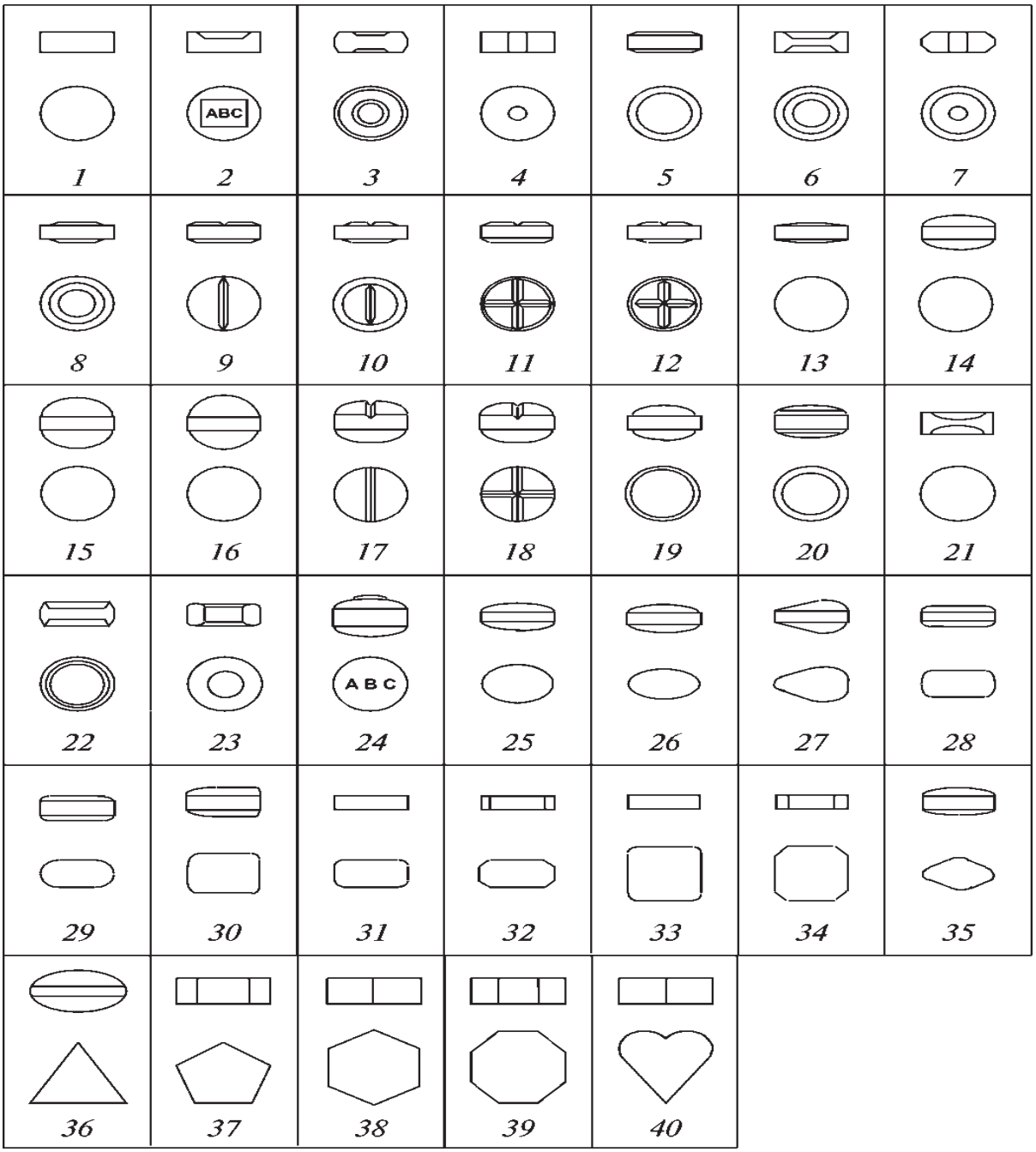
- формою: ***круглі, овальні, довгасті, багатокутні, специфічної форми***;
- призначенням і способом застосування.

Одношарові таблетки складаються з пресованої суміші ЛР і допоміжних речовин і однорідні у всьому об'ємі ЛФ. У багатошарових таблетках ЛР розташовуються пошарово. При застосуванні в багатошарових таблетках хімічно несумісних речовин забезпечується мінімальна їх взаємодія.

Розмір таблеток коливається від 4 до 25 мм у діаметрі. Таблетки діаметром понад 25 мм називаються ***брикетами***. Найбільш поширеними є таблетки діаметром від 4 до 12 мм. Таблетки діаметром більше 9 мм мають одну або дві риски, нанесені перпендикулярно одна до одної, що дозволяють розділити таблетку на дві або чотири частини і таким чином варіювати дозування АФІ. Маса таблеток переважно складає 0,05—0,8 г, що визначається дозуванням лікарської речовини та кількістю допоміжних речовин в їх складі. Форми таблеток, що випускаються фармацевтичною промисловістю, найрізноманітніші. Найбільш поширеною є плоскоциліндрична форма з фаскою (поверхнею, утвореною скосом ребра таблетки) і двоопукла форма, зручна для ковтання. Крім того, пресінструмент для виробництва таблеток таких форм дуже простий, тому не викликає особливих утруднень під час його установки на таблеткові машини. Плоскоциліндрична без фаски форма таблеток для виробництва не рекомендується, оскільки при фасуванні і транспортуванні руйнуються гострі краї таблеток, унаслідок чого втрачається їх товарний вигляд.Таблетки повинні мати правильну форму, бути цілими, без вищерблених країв, їх поверхня має бути гладкою і однорідною, а самі таблетки достатньо міцними і не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом. За кордоном вибір форм таблеток набагато більший Плоскоциліндричні таблетки

випускаються з діаметром від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття — від 4,0 до 13,0 мм, таблетки з покриттям — від 5,0 до 10,0 мм. Діаметр таблеток визначається їхньою масою. Висота плоскоциліндричних таблеток повинна бути в межах 30—40 % від діаметра. Таблетки довгастої форми мають назву «***каплети***»**.** Специфічна форма таблеток обумовлена способом затосування препарату або його фармакологічною дією.

Деякі таблетки мають на поверхні написи з назвою препарату, які наносять у вигляді увігнутих відбитків, оскільки опуклі букви на торці таблеток швидко стираються і руйнуються.Форми таблеток :



Умовні позначки :

1 — плоскоциліндрична, проста;

2 — плоскоциліндрична з поглибленою панеллю;

3 — плоскоциліндрична з поглибленими центрами;

4 — плоскоциліндрична з вирізаним центром;

5 — плоскоциліндрична з фаскою;

6 — плоскоциліндрична з фаскою і поглибленими центрами;

7 — плоскоциліндрична з фаскою і вирізаним центром;

8 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою;

9 — плоскоциліндрична з фаскою й однією рискою;

10 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою і однією рискою;

11 — плоскоциліндрична з фаскою і двома рисками;

12 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою і двома рисками;

13 — плоскоциліндрична з дрібною сферою;

14 — плоскоциліндрична з нормальною сферою;

15 — плоскоциліндрична з глибокою сферою;

16 — плоскоциліндрична кулеподібна;

17 — кругла з нормальною сферою і одною рискою типу «А»;

18 — кругла з нормальною сферою і двома рисками типу «А»;

19 — дражеподібна проста;

20 — кругла з фаскою і сферою;

21 — кругла з поглибленими центрами;

22 — кругла плоска з обідком;

23 — кругла з обідком і вирізаним центром;

24 — кругла з нормальною сферою і написом;

25 — сферична еліпсоїдна;

26 — сферична овальна;

27 — сферична мигдалеподібна;

28 — сферична капсулоподібна;

29 — сферична капсулоподібна з товарним знаком;

30 — сферична кулеподібна;

31 — плоска прямокутна із закругленими кутами;

32 — плоска прямокутна з ромбоподібними кутами;

33 — плоска квадратна із закругленими кутами;

34 — плоска квадратна з ромбоподібними кутами;

35 — сферична ромбоподібна;

36 — сферична трикутна;

37 — плоска п'ятикутна;

38 — плоска шестикутна;

39 — плоска восьмикутна;

40 — плоска серцеподібна

ДФУ ***таблетки для приймання всередину*** класифікують як:

— таблетки без оболонки;

— таблетки, вкриті оболонкою;

— таблетки «шипучі»;

— таблетки розчинні;

— таблетки диспергувані;

— таблетки кишково-розчинні;

— таблетки з модифікованим вивільненням;

— таблетки для застосування в ротовій порожнині (оромукозальні);

— оральні ліофілізати.

Таблетки «шипучі» — таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглекислого газу. Таблетки «шипучі», розчинні і диспергувані, призначені для розчинення або диспергування у воді до утворення відповідно розчину або однорідної суспензії перед прийманням.

Таблетки з модифікованим вивільненням — таблетки з оболонкою або без неї, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані способами, які передбачають регулювання швидкості, місця або часу вивільнення діючих речовин. До них належать таблетки з пролонгованим, відтерміно- ваним і пульсуючим вивільненням.

У назвах таблетованих препаратів пролонгованої дії можуть

застосовуватися терміни «***ретард***», «***депо***», що означають вивільнення ЛР зі зниженою швидкістю. Випускаються також таблетки «***рапід – ретард***», з яких одна частина діючої речовини вивільняється швидко, а інша — повільно.

Залежно від дозування ЛР виділяють таблетки «***мітте***», «***семі***» і «***форте***» — таблетки, відповідно, з мінімальним, середнім і високим дозуванням та мінімально, середньо і сильно вираженою дією лікарської речовини.

Випускають ***таблетки жувальні,*** що швидко розпадаються при розжовуванні на однорідні частини, наповнювачами яких є маніт, сорбіт, лактоза, декстроза, мальтоза, глюкоза або ксиліт з додаванням барвників і ароматизаторів. Жувальні таблетки великих розмірів особливо доцільно призначати дітям і дорослим, які мають труднощі з проковтуванням твердих лікарських форм.

До недавнього часу, крім пресованих на таблеткових машинах таблеток, одержували ***формовані*** **(*тритураційні*)** таблетки, які формували на спеціальних машинах з пластичної маси, зволоженої етанолом (40—95 %), шляхом втирання її в перфоровані пластини з подальшим виштовхуванням втертої маси системою пуансонів і сушінням. Формовані таблетки масою до 0,05 г містили невеликі дози лікарських речовин і розріджувачів (лактози, сахарози, глюкози, крохмалю). В XXI сторіччі, у зв'язку з удосконаленням конструкцій таблеткових машин, ***формовані таблетки не випускаються!*** Розроблена нова технологія одержання таблеток без пресування, так званих «***оральних ліофілізатів***», шляхом розділення на окремі дози, заморожування і висушування розчинів або суспензій ЛР. Оральні ліофілізати призначені для поміщення в ротову порожнину, розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

1.1. ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

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

- 1. ***фізичні*** — густина, форма, розмір і характер поверхні частинок,

питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверхнева активність, температура плавлення і т. ін.;

- 2. ***хімічні*** — розчинність, реакційна здатність тощо;
- 3.***технологічні*** (фармако-технологічні) — насипний об'єм і насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, пористість, спресовуваність та ін.;
- 4. ***структурно-механічні*** — пластичність, міцність, пружність, в'язкість кристалічних ґраток тощо.

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

Фізико-хімічні властивості

Форма і розмір частинок. Порошкоподібні лікарські субстанції є грубодисперсними системами і мають частинки різних форм і розмірів. Більшість з них є кристалічними системами; аморфний стан зустрічається рідше.

У багатьох АФІ частинки *анізодіаметричні* (несиметричні, різноосьові). Вони можуть бути подовженої форми, коли довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки і т. ін.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більші за товщину (пластинки, лусочки, таблички, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має частинки *ізодіаметричні* (симетричні, рівноосьові) — це кулясті утворення, багатогранники і т. ін.

Форма і розмір частинок порошків залежать: у кристалічних речовин — від структури кристалічних ґраток та умов росту частинок в процесі кристалізації, у здрібнених рослинних матеріалів — від анатомоморфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу подрібнювальної машини.Розмір частинок порошків визначають за їх довжиною і шириною, які вимірюють за допомогою мікроскопа, оснащеного мікрометричною сіткою, при збільшенні в 400 або 600 разів.Форму частинок встановлюють за відношенням середньої довжини частинок до середньої ширини. При цьому методі частинки умовно розподіляють на три основні види:

видовжені — відношення довжини до ширини — більш ніж 3 : 1;

пластинчасті — довжина перевищує ширину і товщину, але не більш як у 3 рази;

рівноосьові — мають кулясту, багатогранну форму, близьку до ізодіаметричної.

Існує шість кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональ- на, ромбічна, моноклінічна, триклінічна.

Найбільшу кількість серед кристалічних продуктів складають речовини: моноклінічної системи — близько 40 %, кубічної — 10, гексагональної — 7, тетрагональної — 5, ромбічної — 28, триклінічної — 10 %. Відомо, що лише речовини, які належать до кубічної системи (натрій хлорид, калій бромід), пресуються в таблетки безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без грануляції та допоміжних речовин.Звичайно порошки, що мають форму частинок у вигляді паличок, характеризуються дрібнодисперсністю, добрим ущільненням і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, акрихін і т. ін.).

Порошки з рівноосьовою формою частинок — грубодисперсні, з незначним ступенем ущільнення, малою пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніша поверхня частинок порошку, тим більша зчіплюваність і менша плинність, і навпаки.

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

Питома поверхня — сумарна поверхня, яку займає порошкоподібна речовина, а ***контактна поверхня*** — поверхня, яка утворюється при зітк- ненні між собою частинок порошку.

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

Для таблетування важливе значення мають також **хімічні властивості** вихідних речовин, такі як розчинність, змочуваність, гігроскопічність і наявність кристалізаційної води.

Змочуваність. Під змочуваністю порошкоподібних ЛР розуміють їхню

здатність взаємодіяти з різними рідинами (ліофільність) і насамперед із водою (гідрофільність). На поверхні твердих частинок лікарських субстанцій міститься та чи інша кількість гідрофільних груп (—ОН, —СООН і т. ін.) або кисневих атомів, що є структурними елементами їхніх кри- сталічних ґраток, тому змочуваність поверхні порошків має різну величину залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил. Гідрофобні (незмочувані водою) речовини можуть добре змочуватися іншими рідинами — наприклад органічними розчинниками.

Кіофільність порошкоподібних речовин, що підлягають таблетуванню, визначається коефіцієнтом фільності, що являє собою відношення питомої теплоти змочування полярною рідиною (вода) до питомої теплоти змочування неполярною рідиною. Відомо, що утворення на поверхні твердої частинки мономолекулярного шару рідини, яка змочує, завжди супроводжується виділенням так званої теплоти змочування. Практичне значення змочуваності полягає в тому, що в таблетку, отриману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, що прискорює розпадання таблетки.

Гігроскопічність. Якщо пружність парів в повітрі більша за їхню пружність на поверхні твердих частинок, тоді порошкоподібна маса, підготовлена до таблетування, почне вбирати пару з повітря і розпливатися в поглиненій воді. Кінетику вологопоглинання визначають масовим методом у нормальних умовах, в екстремальних (100% відносна вологість) або ж у кліматичній камері. Якщо субстанція дуже гігроскопічна, то це зумовлює застосування допоміжних речовин — вологорегуляторів.

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

Електричні властивості. Явище електризації порошкоподібних ЛР під час їх обробки і пресування дає підстави зробити висновок, що, розглядаючи природу зв'язку частинок у таблетках, окрім деформаційних, необхідно брати до

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

Технологічні властивості

Технологічні властивості порошкоподібних ЛР залежать від їхніх фізико-хімічних властивостей.

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

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

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

Важливим є визначення таких об'ємних показників порошків, як насипний об'єм, насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки, відносна щільність і пористість.

Насипний об'єм (об'єм до усадки) — об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення. ***Насипна щільність*** (щільність до усадки) — маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку. Залежить від щільності і вологості речовини, форми і розміру частинок, їх укладання. За значенням насипної щільності можна

прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин і об'єм матричного каналу таблеткових машин, оскільки дозування мас (порошків і гранул) таблеток в них здійснюється за об'ємом. Лікарські порошки, як правило, легкі, похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому визначають також об'єм і щільність порошків після усадки під час механічного стру- шування. Різниця насипного об'єму сипкого матеріалу і об'єму після усадки показує ***здатність матеріалу до усадки.*** Визначення таких показників проводять на приладі, який складається: з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, що встановлюється на спеціальну підставку, і струшувального пристрою, що забезпечує 250±15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти 3±0,2 мм. Методика визначення цих показ- ників наведена у ДФУ (ДФУ, п. 2.9.34).

Насипну щільність $p_н$, г/мл, і щільність після усадки $p_{ус}$, г/мл, розраховують за формулою

$$\square_{н(ус)} \square \frac{m}{V}$$

0(1250;2500)

де m — маса наважки сипкого матеріалу, г.

Залежно від щільності після усадки розрізняють порошки таким чином:

- $p_н > 2000$ кг/м^3 — дуже важкі;
- $2000 > p_н > 1100$ кг/м^3 — важкі;
- $1100 > p_н > 600$ кг/м^3 — середні;
- $p_н < 600$ кг/м^3 — легкі.

Визначення насипної щільності і щільності після усадки можна проводити також згідно з ДФУ іншими методами, за допомогою волюметра і посудини з неіржавіючої сталі місткістю 100 мл.

Відносна щільність τ — відношення щільності після усадки $p_{ус}$ до дійсної щільності р:

$$\square \square \frac{\square_{ус}}{\square} \square 100.$$

Пористість — об'єм вільного простору (пор, порожнин) між частинками порошку. Пористість *П* визначається, виходячи із значень щільності після усадки і дійсної щільності:

$$П = 1 - \rho_{ус} \cdot 100 \text{ або } П = 100 \cdot \ldots . \quad (3.3)$$

Від цих об'ємних характеристик залежить здатність порошку до стиснення під тиском.

Коефіцієнт ущільнення (стиснення) — відношення висоти порошку в матриці H_1

до висоти отриманої таблетки H_2: $К_{сж}$

Визначення проводять за допомогою матриці. Матричний канал заповнюють

порошком і пресують при тискові 120 МПа. Отриману таблетку виштовхують пуансоном і заміряють висоту. На здатність порошкоподібних препаратів до стиснення впливають форма частинок, здатність останніх до переміщення і деформації від дії тиску. Коефіцієнт ущільнення є істотним технологічним чинником; зокрема чим він вищий, тим більше часу витрачається на пресування.

H_1 . H_2

При цьому витрачається більше зусиль і на виштовхування таблетки з глибини матричного каналу.

При таблетуванні найважливішими технологічними властивостями є плинність, спресовуваність і ковзання, що дозволяє легко виштовхувати таблетку з матриці.

Сипкість (плинність, текучість) — здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки або «стікати» під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має

погану сипкість у лійці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися. Сипкість порошків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця технологічна характеристика враховується при виборі технології таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80—100 % дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до 15 %, мож- ливе використання методу прямого пресування.

Для визначення сипкості застосовують такі методи: ***швидкість плину через насадку***; ***кут природного укосу***; ***показник стисливості або коефіцієнт Фауснера***; ***методи зсувної комірки***. Контроль швидкості плину матеріалу через насадку вважається за один із кращих методів вимірювання сипкості порошку. Однак цей метод використовують лише для вільно сипких матеріалів. Швидкість плину через насадку звичайно вимірюють як співвідношення маси та часу висипання із будь-якого різного типу контейнерів (лійок, циліндрів) на спеціальних приладах фірми «Sotax» FT300 (Швейцарія), моделі PTG-S3 фірми «Pharma Test», серії GTB фірми «Ервека» (Німеччина) та ін. Методика визначення цих показників наведена в фармакопеї (ДФУ, п. 2.9.36).

Непряма характеристика плину — кут природного укосу — кут а між твірною конуса сипкого матеріалу і горизонтальною площиною визначається із рівняння tg a = висота конуса/(0,5 х діаметр основи). Наприклад, для визначення кута природного укосу прилади серії GTB фірми «Ервека» оснащені невеликим столиком, на який з лійки висипається порошок або гранулят, утворюючи конус. Вбудований у прилад лазер визначає розміри конусу, за якими розраховується кут укосу. Кут природного укосу змінюється в широких межах — від 25 до 30° для добре сипких порошків і 60—70° для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Ступінь стисливості порошку. Взаємодії між частинками, які вплива- ють

на насипні властивості порошку, позначаються також і на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку є характерною менша взаємодія між частинками, а значення насипної щільності і щільності після усадки будуть близькими. Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінності між насипною щільністю і щільністю після усадки. Тому плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку (показ- ником Карра) і коефіцієнтом Гауснера. ***Показник стисливості***, або ***показник Карра*** *С*, %, є величиною, що розраховується за формулою (3.5) або альтернативно за формулою (3.6):

$$C = \frac{V_0 - V_{1250(2500)}}{V_0} \cdot 100;$$

$$C = \frac{\rho_{ус} - \rho_{н}}{\rho_{ус}} \cdot 100 .$$

Коефіцієнт Гауснера розраховують за формулою :

$HR = V_0/V_{1250\ (2500)}$;

HR = рус/рн.

Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на струшувальному пристрої, тобто чим більший показник Карра і коефіцієнт Гауснера, тим менша плинність порошку. Класифікацію плинності, розроблену Р. Л. Карром.

Шкала плинності

Плинність	Кут природного укосу, град	Показник стисливості (показник Карра)	Коефіцієнт Гауснера
Дуже добра (відмінна)	25—30	1—10	1,00—1,11
Добра	31—35	11—15	1,12—1,18
Задовільна	36—40	16—20	1,19—1,25
Допустима (порошок може	41—45	21—25	1,26—1,34

зависати в лійці)			
Незадовільна (порошок слід струшувати, перемішувати)	46—55	26—31	1,35—1,45
Погана	56—65	32—37	1,46—1,59
Дуже погана	Понад 66	Понад 38	Понад 1,60

Методи зсувної комірки дозволяють більш точно оцінювати плинність порошків, хоча методи досить трудомісткі. Одним із типів зсувної комірки є комірка, що складається з горизонтальних основи і кільця, які утворюють площину зсуву між нижньою стаціонарною основою і верхньою рухомою частиною кільця зсувної комірки. Після ущільнення шару порошку в зсувній комірці визначають силу, необхідну для зсуву шару порошку рухомим кільцем.

Спресовуваність — здатність частинок порошку до когезії під тиском, тобто здатність частинок під дією сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) і механічних зачеплень до взаємного притягання з утворенням стійкого міцного спресованого продукту. Безпосередніх методів визначення спресовуваності нема, але вона характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим більша спресовуваність порошку, тим вища міцність таблетки. Якщо спресовуваність погана, таблетка утворюється неміцною, а іноді й зовсім руйнується при виштовхуванні з матриці.

При визначенні спресовуваності порошку (грануляту) наважку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці за допомогою пуансонів діаметром 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Отриману таблетку зважують, вимірюють мікрометром висоту і коефіцієнт спресовуваності $K_{спрес}$, г/мм, обчислюють за формулою

$$K_{пресс} = \frac{m}{\square}, \text{ Н}$$

де m — маса таблетки, г; H — висота таблетки, мм.

Спресовуваність можна оцінити за стійкістю таблетки до роздавлювання. Стійкість визначають на приладах (типу ТВН фірм «Ервека» і «Фарма- тест»), що дозволяють вимірювати силу, необхідну для руйнування таблеток (у ньютонах). Чим вища стійкість таблетки до роздавлювання, тим краща спресовуваність і формовність таблеткової маси.

Установлено, що для речовин зі стійкістю таблеток до роздавлювання:

- понад 70 Н — застосовують чисті розчинники для процесу грануляції; якщо ж це великодисперсні порошки з доброю сипкістю, то їх пресують безпосередньо, тобто прямим пресуванням;
- 40—70 Н — достатньо застосування звичайних зв'язувальних речовин;
- 0—40 Н — необхідно застосовувати високоефективні зв'язувальні речовини.

висновок про технологію таблетування.

Сила винтовхування таблеток із матриці. Для виштовхування запресованої таблетки з матриці потрібно докласти силу, щоб перебороти тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. Вра- ховуючи величину сили виштовхування, прогнозують добавки антифрикційних (ковзних або змащувальних) речовин. Для визначення сили виштовхування наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром відповідно 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Виштовхування запресованої таблетки здійснюють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється виштовхувальне зусилля.

Природа зв’язку частинок у таблетках. Таблетування базується на використанні властивостей порошкоподібних ЛР ущільнюватися і зміцнюватися під тиском. При цьому слабкоструктурний матеріал перетворюється на зв'язнодисперсну систему з певною величиною пористості. Така система багато в чому близька за своїми властивостями до компактного тіла, в якому діють певні сили зчеплення.

Спресовуваність порошку, як уже зазначалося раніше, це здатність його

частинок до когезії та адгезії під тиском з утворенням міцної компактної таблетки. Під тиском частинки порошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, у результаті слабкоструктурна дисперсна система перетворюється на однорідне тверде тіло.

Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.

Гранулювання - спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу зерна певної величини.

Грануляція необхідна для поліпшення сипучості таблетируемой маси, яке відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх слипании в гранули і, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між частинками при русі.

Існуючі в даний час способи грануляції поділяються на основні типи: 1) суха грануляція, або грануляція зерном; 2) волога грануляція, або гранулювання продавлювання; 3) структурна грануляція.

Метод сухого гранулювання. Полягає в перемішуванні порошків і їх зволоженні розчинами склеюючих речовин в емальованих змішувачах з подальшим висушуванням їх до груднястій маси. Потім масу за допомогою вальців або млини «Ексцельсіор» перетворюють на крупний порошок. Грануляція помелом використовується в тих випадках, коли зволожений матеріал реагує з матеріалом при протиранні. У деяких випадках, якщо лікарські речовини розкладаються в присутності води, під час сушіння вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змін (плавлення, розм'якшення, зміна кольору) — їх брикетують.

В даний час, застосовуючи метод сухого гранулювання, до складу таблетируемої маси порошків вводять сухі склеюючі речовини (наприклад, микрокристаллическую целюлозу, поліетиленоксид), що забезпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин.

Метод вологого гранулювання. На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 (Маріупольський ЗТО). Грануляція, або протирання вологою маси, здійснюється з метою ущільнення

порошку і отримання рівномірних зерен — гранул, що володіють хорошою сипучістю.

Даним способом гранулювання піддаються порошки, що мають погану сипучість і недостатню здатність до зчеплення між частинками.

В обох випадках в масу додають склеюючі розчини, що поліпшують зчеплення між частинками.

Метод вологого гранулювання включає наступні операції:

1) змішування порошків;

2) овлажнение порошку розчином зв'язуючих речовин і перемішування;

3) гранулювання вологої маси;

4) сушіння вологих гранул;

5) обробка сухих гранул.

Змішування порошків. Здійснюється з метою досягнення однорідної маси і рівномірності розподілу діючої речовини таблеток.

Для змішування і зволоження порошкоподібних речовин застосовуються змішувачі різних конструкцій:

1) з обертовими лопатями;

2) шнекові;

3) сумішеві барабани.

При змішуванні порошків необхідно:

- до більшої кількості додавати менше;

- отруйні і сильнодіючі речовини, що застосовуються в малих кількостях, попередньо просіяні через сито, додати до маси окремими порціями у вигляді тритураций, тобто в розведенні з наповнювачем у концентрації 1:100;

- забарвлені речовини і речовини з великою питомою масою завантажувати в змішувач в останню чергу;

- легколетучие ефірні олії вводити в суху гранулиро ванну масу перед пресуванням на стадії опудрювання, у уникнути їх звітрювання.

Практика виробництва таблеток показує, що час, необхідний для змішування простий прописи (дво - та трикомпонентні) в сухому стані, складає 5-7 хв, для більш складною — 10-12 хв.

Після змішування сухих порошків у масу окремими порціями додають зволожувач, що необхідно для запобігання її грудкування.

При вологому змішуванні порошків рівномірність їх розподілу в значній мірі покращується, не спостерігається розділення частинок і розшарування маси, поліпшується її пластичність. Перемішування змочених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє отримувати більш щільні тверді гранули. Час перемішування вологої маси: для простих сумішей 7— 10 хв, для складних -- 15-20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків) і зазначається в регламенті. Помилка може призвести до шлюбу: якщо зволожувача ввести мало -гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо багато — маса буде в'язкою, липкою і погано гранулируемой. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, не прилипає до рук, але розсипається при здавлюванні на окремі грудочки.

Гранулювання вологої маси. Волога маса гранулюється на спеціальних машинах-грануляторах, принцип роботи яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями, пружними валиками або іншими пристосуваннями через перфорований циліндр чи сітку. Гранулятори бувають вертикальні і горизонтальні.

В даний час волога грануляція - основний вид грануляції у виробництві таблеток, проте він має ряд недоліків:

— тривала дія вологи на лікарські та вспомо

гательные речовини;

— погіршення распадаемости (розчинності) таблеток;

- необхідність використання спеціального обладнання;

- тривалість і трудомісткість процесу.

Сушіння вологих гранул. Використовують різні типи сушарок:

1) поличкові сушарки з примусовою циркуляцією повітря;

2) сушарки з силикагельной колонкою.

У разі необхідності регенерувати рідини, що містяться в высушиваемых матеріалах, застосовують сушарки, в яких повітря пропускається через силікагель. При цьому цінні пар адсорбуються, а тепле повітря знову використовується для сушіння матеріалу.

Інфрачервоні раціональні сушарки. Як термоизлучателей у таких сушарках застосовуються спеціальні дзеркальні лампи, ніхромові спіралі розжарювання, поміщені у фокусі параболічного відбивачів, металеві та керамічні панельні радіатори з електричним, паровим або газовим обігрівом.

Сублімаційні сушарки. За останні роки отримав широке застосування в промисловості спосіб сушіння матеріалів у замороженому стані в умовах глибокого вакууму. Він отримав назву сушіння сублімацією, або молекулярної сушіння. Спосіб дозволяє зберегти основні біологічні якості висушуваного матеріалу, коли відбувається випаровування твердого тіла без плавлення, минаючи рідку фазу.

Основна перевага сушарок - висока продуктивність: час сушіння матеріалу залежно від його фізичних властивостей і форми триває від 20 до 50 хв; вони споживають мало енергії і займають невелику робочу площу.

Висушені гранули перед пресуванням повинні мати деяку вологість, що називається залишковою.

Залишкова вологість для кожного таблетируемого препарату індивідуальна і повинна бути оптимальною, тобто такою, при якій процес протікає найкращим чином, якість таблеток відповідає вимоги ГФ, а міцність - найвища порівняно з таблетками, одержуваними з гранул цього ж препарату з іншого ступенем вологості.

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

Обробка гранул. В процесі сушіння гранул можливо їх злипання в окремі грудки. З метою забезпечення рівномірного фракційного складу висушені гранули пропускають через гранулятори сіток з розміром отворів 1,5 мм, що

значною мірою забезпечує постійну масу таблеток. Потім гранули опудривают, додаючи антифрикційні речовини, і передають на стадію таблетування.

Структурна грануляція. Має характерний вплив на зволожений матеріал, що приводить до утворення округлих, а при дотриманні певних умов — досить однорідних за розміром гранул.

В даний час існують три способи грануляції даного типу, використовуваних у фармацевтичному виробництві: грануляція в дражировочном котлі; грануляція розпилювальний висушуванням і структурна грануляція.

Для грануляції в дражеровочному котлі завантажують суміш порошків і при обертанні котла зі швидкістю 30 об/хв виробляють зволоження подачею розчину зв'язуючої речовини через форсунку. Частинки порошків злипаються між собою, висушуються теплим повітрям і в результаті тертя набувають приблизно однакову форму. В кінці процесу до висушуваного грануляту додають ковзні речовини.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які існують види та групи таблеток ?
2. Перелікуйте властивості порошкоподібних лікарських засобів.
3. За якими ознаками класифікують таблетки?
4. Що входить у фізичні властивості порошків ?
5. Які основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток ?
6. Які таблетки виробляються за формою ?
7. Які цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток ?
8. Охарактеризуйте шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;

- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як охарактиризувати види і групи таблеток ?
2. Які властивості мають порошки?
3. Як можно класифікувати таблетки за формою ?
4. Назовіть основні типи грануляції.

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекційдля студентів фармацевтичного факультету: https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х .: НФаУ, 2015. - 374 с

3. 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.

4. 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.

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

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

7. 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.

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

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

10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123