

Затверджено:

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від «29» серпня 2024 р.

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

Розробники: доц., к.фарм.н. Фізор Н.С.

Практичне заняття № 1

Тема : Технологія виготовлення твердих лікарських форм. Тверді лікарські форми пролонгрованої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин.- 2 год.

Мета: вивчити особливості технології отримання твердих лікарських форм пролонгрованої дії та таблеток й капсул з модифікованим вивільненням діючих речовин, охарактеризувати таблетки вкриті оболонкою або без оболонки, вміти підбирати обладнання та оцінювати якість отриманих мікрокапсул.

Основні поняття: багатошарові таблетки, лікарські форми з модифікованим вивільненням, мікрокапсулювання, мікрокапсули, пролонгуванням, пролонгатори, системи з гідрофільним матриксом.

Обладнання: здрівнювальна машина, змішувач, таблетковий прес, препарат для гранулювання препаратів, дражувальний котел, машина для сортування та пакування таблеток.

План заняття

- Характеристику та основні цілі створення препаратів пролонгрованої дії.
- Лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями.
- Основні види покриттів. Поняття та характеристику багатошарових таблеток.
- Характеристику процесу мікрокапсулювання. Будова, форма й розмір мікрокапсул.
- Характеристику оболонки мікрокапсули, її різновиди.
- Перспективи розвитку технології препаратів пролонгрованої дії.

Основні завдання практичного заняття:

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних видів покриттів, характеристики багатошарових таблеток та мікрокапсулювання, а також перспективи технологій пролонгування лікарських препаратів.

Питання для перевірки базових знань за темою заняття

1. В чому основна мета створення препаратів пролонгрованої дії?
2. Які лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями вам відомі?
3. Як проходить нанесення покриттів для зміни швидкості вивільнення діючої речовини. Види покриттів.
4. Охарактеризуйте багатошарові таблетки.
5. В чому основні механізми вивільнення субстанцій з лікарської форми. Пролонгування шляхом одержання матриць. Полімери для утворення матриць.
6. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Форма, розмір та будова мікрокапсул.
7. Охарактеризуйте оболонки мікрокапсули та її різновиди.
8. В чому перспективи розвитку технології препаратів пролонгрованої дії.

Значним кроком вітчизняної фармації стала поява на фармацевтичному ринку України пролонгованих лікарських форм (ЛФ). Відносно новими на сьогодні вважають ЛФ із модифікованим вивільненням, які наразі знаходяться в активній розробці для препаратів практично всіх фармакологічних груп.

Пролонгуванням вважають подовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування зі збереженням терапевтично ефективною концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну.

Пролонгатори (лат. pro - уперед + longus - довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) в організмі або полегшують отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим вивільненням АФІ.

Поява пролонгованих фармацевтичних препаратів у 60-ті роки ХХ ст. була обумовлена негативними явищами, які виявляли при застосуванні ліків: швидке виведення активних речовин із організму або їх руйнування (антибіотики, гормони та ін.), що викликало необхідність підвищення частоти їх введення з метою уникнення різкого коливання концентрації активних речовин в організмі, що, у свою чергу, обумовлювало токсичність і небажану побічну дію (алергічні, подразливі реакції), а численні інстиляції офтальмологічних розчинів - мацерацію слизової оболонки й виникнення інфекційних запалень. Крім того, коливання концентрації АФІ в організмі обумовило появу низки стійких форм мікроорганізмів, а часте застосування ліків - незручності для хворого. Все це стимулювало розроблення пролонгованих фармацевтичних препаратів, однократний прийом яких зберігав би в організмі протягом тривалого або заданого часу терапевтичну концентрацію АФІ або забезпечував вивільнення їх із фармацевтичної системи з певною заданою швидкістю та адресним надходження до органів і тканин. Відомо, що максимум концентрації активної речовини у крові прямо пропорційний уведеній дозі, швидкості всмоктування й обернено пропорційний швидкості виведення її з організму.

Пролонгування дії АФІ можна досягти шляхом:

- регулювання швидкості вивільнення АФІ із фармацевтичної системи;
- уникнення їх інактивації ферментами та уповільнення швидкості виведення з організму.

Значною перевагою використання пролонгованих фармацевтичних препаратів є:

- можливість знизити частоту їх використання;
- зниження загальної курсової дози;
- можливість запобігання подразливої дії АФІ на шлунково-кишковий тракт;
- зменшення прояву основних побічних ефектів ліків.

Зменшення амплітуди коливань концентрації ЛЗ у крові та тканинах дозволяє вирівняти фармакологічний профіль, дає можливість підтримання її стаціонарних рівнів, що вважають слабкою ланкою твердих дозованих ЛФ із негайним вивільненням. Створення пролонгованих ЛФ, що забезпечують відсутність пікових концентрацій речовини, дозволило знизити ступінь активації метаболізму, що є одним із превентивних заходів для запобігання небажаному впливу ЛЗ на ШКТ та

зниження можливості виникнення небажаних наслідків у разі пропуску прийому препарату. Застосування пролонгованих ЛФ сприяло підвищенню фармакотерапевтичної безпеки (рис. 1).



Рис 1. Пролонговані лікарські форми

Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей:

1. Швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини підтримки її протягом тривалого часу (не менше 8 – 12 год.), що неможливо при введенні ліків у звичайній формі.
2. Скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби.
3. Скорочення загальної кількості лікарської речовини, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом більш повного і раціонального її використання.
4. Зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові.
5. Економії часу обслуговуючого персоналу шляхом заміни багаторазових прийомів одним щоденним, що має практичне значення для лікування хворих в умовах стаціонару і т.д.

Для створення фармацевтичного препарату з пролонгованою дією використовують різні методи:

1. **Хімічний спосіб** передбачає введення в організм модифікованої діючої речовини в порівнянні з вихідною (синтез нових важкорозчинних солей естерів, що не завжди можливо).
2. **Фізіологічний спосіб** пролонгації досягається за допомогою використання рецептур, складених з діючої речовини і препаратів, які уповільнюють всмоктування, інактивацію і виведення активної речовини з організму або сенсibiliзують біологічні структури-мішені (застосування речовин, що затримують виведення АФІ із організму, що не завжди безпечно).
3. **Технологічний спосіб** пролонгації базується на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використання спеціальних технологічних прийомів та операцій на сучасному промисловому устаткуванні.

Два перших методи практично не використовуються, тоді як останній набув широкого застосування. Технологічний метод пролонгування дії АФІ зазвичай пов'язаний з уповільненням швидкості їх вивільнення шляхом підвищення в'язкості

дисперсійного середовища фармацевтичного препарату та використання спеціальних технологічних прийомів (наприклад виготовлення багатошарових таблеток, трансдермальних терапевтичних систем тощо); поєднання активних і допоміжних речовин за рахунок ковалентних або іонних зв'язків; створення важкорозчинних солей, етерів, комплексів активних речовин; іммобілізації активних речовин (у полімерних біодеградуючих системах); створення плівкових оболонок на поверхні частинок активних речовин; суспендування розчинних фармацевтичних субстанцій; створення офтальмологічних плівок замість розчинів тощо.

На сьогодні найбільш широко використовують уведення АФІ до гелевих систем або неводних розчинників (ПЕГ 400, олій тощо) як дисперсійних середовищ. З метою пролонгування дії рідких фармацевтичних препаратів широко використовують загущення за рахунок додавання ВМС (метилцелюлоза та її похідні, камеді, полівініловий спирт, поліакриламід, полівініл піролідон, колаген та ін.). Однак при використанні ВМС як пролонгаторів слід враховувати їх власну біологічну дію на організм (полівінілпіролідон може виявляти детоксикаційну дію, ПЕГ 400 - проносну), а також механізмів дії і термінів розпаду самого полімеру, його подальшу трансформацію під впливом активного середовища організму та шляхи виведення з організму. Для створення сучасних препаратів з модифікованим вивільненням субстанції використовуються різноманітні технологічні прийоми, які дозволяють подовжити вивільнення діючої речовини впродовж проходження лікарського препарату через відділи ШКТ. В даний час на закордонному ринку лікарських препаратів є широкий набір різноманітних видів твердих лікарських форм тривалої дії, починаючи з більш простих таблеток, капсул і драже до більш складних - терапевтичних систем з саморегуляцією, які здійснюють точно запрограмоване вивільнення лікарської речовини.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням – це група лікарських форм зі зміненим, у порівнянні зі звичайною формою, механізмом та характером вивільнення.

За допомогою контролю процесу доставки лікарських засобів, можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування, небажаних побічних ефектів та взаємодії, при цьому покращивши споживчі характеристики лікарського засобу та комплайенс пацієнтів до терапії. Лікарські засоби з модифікованим вивільненням застосовуються у таких галузях медицини, як кардіологія, ендокринологія, онкологія, офтальмологія та ін., у яких актуальним також є питання комбінованої терапії, поліпрагмазії та взаємодії лікарських засобів.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням класифікують за (рис. 2):

- 1) Технологією створення;
- 2) Механізмом вивільнення;
- 3) Кінетикою вивільнення;
- 4) За характеристикою носіїв, що використовуються;
- 5) За модифікацією терапевтичного ефекту.

Монолітні системи створюються на основі матрикса різних фізико-хімічних властивостей. Матрикс може бути розчинним, нерозчинним, але здатним до набухання, біодеградації та/ або утворенню біоерозій. У якості матрикса використовуються інертні речовини (полімери, комплекси), що утворюють тримірну сітку, у якій розподілена лікарська речовина.



Рис 2. ЛЗ з модифікованим вивільненням (класифікація за технологією створення та механізмом вивільнення)

Системи з гідрофільним матриксом – це особливий тип матриксних систем, в основі яких лежить гідрофільний матрикс, що здатний вбирати значну кількість води без розчинення. Гідрофільний матрикс використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ з молекулярною вагою 250-2000. Системи з гідрофобним матриксом використовуються для вивільнення ліпофільних ЛЗ та утворені на основі нерозчинного матриксу на основі восків, парафінів, поліетиленів, поліпропіленів, силіконових гум та ін. Гідрофобні матриксиздатні до набухання, при цьому в них утворюються мікроканали та мікропори, через

які вивільняється лікарська речовина. Гідрофобні матрикси піддаються біодеградації. Лікарський засіб може бути з'єднаний з матриксом фізичним або хімічним способом, що визначає кінетику процесу вивільнення. Якщо лікарська речовина розчинена або диспергована у матриксі, основним механізмом вивільнення ЛЗ з таких систем є дифузія, але кінетика нульового порядку досягається лише у випадку, коли вивільнення також контролюється біодеградацією матрикса або при використанні змішаних систем. Лікарський засіб може бути з'єднаний з матриксом хімічним способом, утворивши полімер-біоактивний комплекс. Такий комплекс може використовуватись для транспортування лікарського засобу, модифікації вивільнення та розподілу або створення депо у місці введення. Вибір матрикса залежить від способу застосування лікарських форм. Для створення пероральних лікарських форм застосовуються водорозчинні матрикси, для підшкірних систем та імплантатів – такі, що піддаються біодеградації. Нерозчинні матрикси використовуються для імплантаційних лікарських систем.

Резервуарні системи складаються з оболонки (мембрани) та ядра, у якому знаходиться лікарська речовина. Вивільнення лікарських речовин обумовлене властивостями оболонки.

Основними механізмами є дифузія крізь пори мембрани. Завдяки властивостям

оболонки, можна досягнути:

- уповільненого вивільнення;
- відтермінованого вивільнення;
- цілеспрямованого вивільнення (наприклад, кишковорозчинні оболонки);
- преривчастого (пульсуючого) вивільнення (за рахунок багатошарових оболонок).

У резервуарній системі лікарський засіб може знаходитись також у вигляді мікрочастинок (пеллет), що розміщені у матриксі або капсулі (спансули). Особливістю таких систем є стабільність в умовах шлунковокишкового тракту. Вони здебільшого являють собою суміш лікарської речовини і осмотичного агента, оточену напівпроникною мембраною.

Осмотичні системи класифікують на осмотичні системи з генеричним осмотичним насосом та осмотичні системи з елементарним осмотичним насосом.

Генерична осмотична система складається з пристрою з внутрішнім резервуаром, що містить ЛЗ та оточений непроникною оболонкою, та зовнішнього резервуару, що містить осмотичну речовину та оточений напівпроникною оболонкою. При потраплянні води до зовнішнього резервуару, він розширюється та збільшує тиск на резервуар з лікарською речовиною, в результаті чого потік ЛР витискується через отвір з постійною швидкістю, яка контролюється діаметром отвору (іноді ще модулятором потоку). Ця система використовується для імплантаційних лікарських форм. Елементарний осмотичний насос використовується для пероральних лікарських форм (таблеток).

Осмотичні системи використовуються для забезпечення контрольованого, пульсуючого та відтермінованого вивільнення (рис. 3).



Рис. 3. Лікарські форми з модифікованим вивільненням

На даний час в Україні зареєстровані таблетки з модифікованим вивільненням (Алфірум, Діаглізид MR, Диклак Id, Хелекс SR, Фелодіп, Гліклазид MR СЕРВ'Є, Гліклада, Хелекс Sr, Везомні, Панмікрон-MB), таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням (Бронхомакс, Кларітро Сандоз XI, Омнимакс, Тарка, Фероградумет, Камірен XL, Акутер-Сановель, Індапен SR, Равел® SR, Триметазидин MR СЕРВ'Є, Сорбіфер Дурулекс, Карвідон-MR, Карметадин, Предуктал® MR), капсули та капсули тверді з модифікованим вивільненням (Базетам, Тамсол, Ранопрост, Омнипрост, Таніз, Фокусин, Омнік, Флосин, Аденорм, Глогем TP), пластирі трансдермальні (Фентаніл М Сандоз, Дюрогезік®, Вольтарен®пластир 24 години, Диклобене, Евра®, Ніквітин, Нікоретте, Нікотинелл).

Не зважаючи на різноманітність форм з модифікованим вивільненням, найбільш розповсюдженими є таблетки і капсули завдяки простоті і економічності технологічного процесу. Таблетки бувають вкриті оболонкою або без оболонки. Нанесення оболонки може бути продиктовано необхідністю захистити діючі речовини від впливу зовнішніх чинників (температури, світла, вологи тощо), надати лікарському засобу естетичного вигляду, відкоригувати неприємний колір, смак, запах. У свою чергу, оболонка буває плівковою або цукровою. Остання призначена саме для коригування неприємного смаку лікарського засобу, наявність плівкового покриття може нести інформацію про модифікованість дії лікарського засобу. Існує величезна кількість технологічних прийомів їх одержання, але в основі лежать нанесення оболонок, утворення матриць-носіїв та комбінації обох прийомів.

Процес нанесення оболонок здійснюють різними способами. Підбір оптимального складу суміші для покриття дозволяє модифікувати вивільнення субстанції. Для нанесення оболонки можливе використання фосфоліпідних, хітозанових, целюлозних покриттів. Широкого використання набули плівкові покриття на основі поліакрилатів. Метакрилові смоли випускаються німецькою фірмою Rohm Pharma під торговою маркою Eudragit. В залежності від будови радикалів вони мають різноманітні властивості. Останнім часом ринок кишково розчинних плівкових покриттів поповнився продуктами фірми Colorcon: акрилатами на основі водної дисперсії під торговою назвою Acryl-EZE, полівінілацетилфталатами – Sureteric і Opadry, водною дисперсією етилцелюлози Surelease.

Нанесення покриття дозволяє одержати не тільки таблетки в оболонці, але й застосовувати різноманітні технологічні прийоми одержання твердих дозованих форм з модифікованим вивільненням. Наприклад, гранули і мікрокапсули з подальшим пресуванням у таблетки або заключенням у капсули, одержання змішаних таблеток, які складаються з мікрогранул з покриттям та порошкової частини композиції. За допомогою одержання багатошарових таблеток також можна домогтися пролонгації дії лікарської речовини.

Очевидно, що спочатку надасть дію доза речовини, поміщена в оболонці, а потім (припустимо, через 3 год) почне проявляти дію доза тієї ж лікарської речовини, що розміщена в середині таблетки. Якщо в шарах таблетки будуть перебувати різні лікарські речовини, то дія їх проявиться диференційовано, послідовно, в порядку розчинення шарів.

Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення. Це підвищує комплаєнс пацієнта і покращує біодоступність препарату.

Багатошарові таблетки підходять для послідовного вивільнення двох і більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), відокремлення несумісних речовин, а також для таблеток з тривалим вивільненням. Найчастіше їх використовують для отримання антигіпертензивних, діабетичних, протизапальних та анальгетичних препаратів, де часто застосовують комбіновану терапію.

Переваги:

1. Нижча вартість порівняно з іншими пероральними лікарськими формами.
2. За рахунок розділення компонентів покращується стабільність і мікробна чистота.
3. Неприємний запах і гіркий смак можуть бути замасковані методом нанесення покриття.
4. Вони є стандартною лікарською формою, що забезпечує найбільшу точність дози.
5. Підходять для масштабного виробництва.

Недоліки:

1. Тенденція до розділення шарів та низька міцність.
2. Зниження точності контролю маси окремих шарів, що вимагає зниження продуктивності виготовлення продукції.
3. Більший розмір лікарської форми порівняно зі звичайними таблетками забезпечує труднощі при ковтанні у дітей та людей похилого віку.
4. Складність формування таблеток для АФІ з поганою змочуваністю і розчинністю. Багатошарові таблетки можуть бути одношаровим або двошаровими.

В одношарових таблетках діючу речовину змішують із гідроколоїдами та іншими допоміжними речовинами з метою формування гелю. У середовищі шлунку гідроколоїди набухають, що призводить до зменшення густини таблетки, забезпечуючи флотацію. Найчастіше двошарові таблетки складаються з одного шару АФІ негайного вивільнення та другого шару, призначеного для відкладеного вивільнення лікарського засобу, або у формі пролонгованого вивільнення. Зустрічаються двошарові таблетки з обома шарами пролонгованого вивільнення. Тришарові таблетки готують з одним шаром АФІ для негайного вивільнення, тоді як другий та третій шари, призначені для відкладеного вивільнення лікарського засобу або у формі пролонгованого вивільнення. Ці багатошарові таблетки придатні для послідовного вивільнення двох або більше лікарських засобів у комбінації, несумісних речовин, а також для таблеток із тривалим вивільненням, у яких один шар є негайним вивільненням початкової дози, а другий – підтримуючою дозою. Так, у формі багатошарової таблетки запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить налоксон, що сповільнює вивільнення АФІ. На основі комбінації трьох препаратів зидовудину, ламівудину і тенофовіру, що часто використовуються при лікуванні інфікування вірусом імунодефіциту людини була створена багатошарова таблетка. Розроблені тришарові та двошарові таблетки демонструють хороше початкове вивільнення невірапіну та тривале вивільнення зидовудину та ламівудину. З метою отримання двошарових таблеток готують окремо 2 порошкові суміші.

При цьому використовують загальноприйняті методи прямого пресування і грануляції. У багатьох випадках для формування двошарових таблеток використовують метод прямого пресування. Також двошарові таблетки одержують методом вологої грануляції. Для мінімізації критичних параметрів процесу обрано метод волого гранулювання для формування глімепіридного шару тривалого вивільнення.

За механізмом вивільнення пролонговані препарати можна розділити на групи: препарати з періодичним вивільненням ДР з ЛФ; препарати з постійним вивільненням ДР з ЛФ. В першому випадку відбувається вивільнення діючої речовини в дві стадії. Через це такі пролонговані препарати називають препаратами повторної дії. В них одна доза відокремлена від іншої. Методи розділення можуть бути різними: нанесення плівки, двошарове пресування, дражування.

Препарати з постійним часом вивільнення більш ефективні, оскільки забезпечують постійну, близьку до терапевтичної, концентрацію діючих речовин в організмі. Для цього використовується другий з найбільш розповсюджених та простих способів пролонгації - одержання матриць. В матричних системах допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена лікарська речовина. Матриця може повільно розчинятися в ШКТ або виводитися з організму незмінною у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною. Вона є бар'єром, що обмежує контакт лікарської речовини з рідинами організму і контролює її вивільнення. Одержують матричні лікарські форми як методом прямого пресування, так і за допомогою грануляції.

В залежності від природи допоміжних речовин розрізняють гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні матриці. Гідрофобні (ліпідні) матриці одержують з натуральних восків, наприклад, з карнаубського воску, синтетичних моно-, ди- і тригліцеридів-ефірів міристинової, пальмітинової і стеаринової кислот, гідрованих рослинних олій, вищих жирних спиртів. Інертні матриці складаються з нерозчинних полімерів, таких як полівінілхлорид, поліетилен, аміднатрійполіетилен, сополімерів вінілацетату і вінілхлориду, етилцелюлози, мікрокристалічної целюлози та ін. Часто використовуються комбіновані матрицеутворювачі. Наприклад, сополімери акацієвої камеді з акриламідом, альгінатів з еудрагітами, комплекси полі- або поліметакрилової кислоти з поліетиленгліколем та інші.

Для приготування гідрофільних матриць застосовують набухаючі полімери (гідроколоїди): похідні целюлози -гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилметилцелюлозу, альгінову кислоту і її солі, наприклад, натрію альгінат; хитозан; агар-агар; полівінілпіролідон; полімери акрилової кислоти, ксантанову камедь та інші. Гідрофільні носії виготовляються з речовин, що розбухають у воді і утворюють гідрогелі, які внаслідок високої в'язкості затримують дифузю розчиненої лікарської речовини. Вивільнення діючої речовини з гідрофільної матричної системи на основі гідроколоїда включає стадію змочування полімерного носія, його гідратацію, утворення геля, набухання та розчинення. В той же час, інші складові лікарської форми також будуть змочуватися, розчинятися та дифундувати з матриці у навколишнє середовище. Спосіб вивільнення діючої речовини залежить від її природи та властивостей. Якщо діюча речовина розчиняється у воді, вивільнення відбувається шляхом дифузії через утворений полімером гель. У разі використання нерозчинної у воді субстанції - шляхом ерозії. Одним з видів гідрогелів є полімер під торговою маркою Carborol, що є

високомолекулярною сполукою на основі мономерів акрилової кислоти з високою молекулярною масою зі зшитими лінійними ланцюгами.

В якості носіїв для пролонгування форм все активніше використовуються альгірати, що отримують з бурої морської водорості ламінарії Це природні полісахариди, молекули яких побудовані із залишків β -D-манураної (I) і α -L-гулураної (II) кислот. Серед різноманіття продуктів альгіратів для формування матриць використовують продукт KELTONE® HVCR Швидкість вивільнення ДР залежить від кількості та типу полімеру. Для захисту від негайного вивільнення необхідна достатня кількість полімеру для утворення гелевого бар'єру. Оскільки матричні таблетки на основі гідрогелів адсорбують воду та набухають, зовнішні шариполімеру зменшуються з часом. Самий зовнішній шар послаблюється, оскільки окремі ланцюги можуть бути розірвані та відокремлені від матриці у середовище.

Використання полімерів в технології дозволяє розширити спектрфункціонального призначення допоміжних речовин. Полімерні допоміжні речовини являють собою дуже велику і різноманітну групу речовин високомолекулярних сполук природного походження, синтетичних полімерів. Суттєвою характеристикою полімеру є його гідрофільно-гідрофобні властивості. Гідрофільні біодеструктивні полімери, як правило, мають досить високу молекулярну масу. Внаслідок розриву хімічних зв'язків і завдяки високій спорідненості до води, в рідку фазу здатні переходити досить великі молекули, що призводить до об'ємного руйнування таблетки і тому гідрофільні полімери використовуються для речовин, які вимагають покращення розчинності. При об'ємному руйнуванні молекули середовища дифундують в полімерну матрицю швидше, ніж відбувається деструкція. Внаслідок цього гідроліз полімеру протікає і найого поверхні, і в об'ємі, а активна речовина вивільняється за рахунок одночасного дифузії і розчинення. Проникність полімеру для вивільнення лікарськоїречовини в цьому випадку зростає з часом, причому таке зростання важко прогнозувати.

Мікрокапсулювання - технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворюючої речовини різної природи.

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах лікарських речовин (рицинова олія, риб'ячий жир, екстракт алое, кофеїн, хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини у порошкоподібні сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини у потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують плинність, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Мікрокапсули є окремими частками сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівкоутворюючого матеріалу різної природи. Частинки розміром менше 1 мкм називаються нанокапсулами і призначаються для парентерального введення. За структурою мікрокапсула складається з ядра, або внутрішньої фази, та оболонки. Причому масова частка ядра коливається в межах 15-99% і залежить від методу та

умов отримання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності поверхнево-активних речовин), співвідношення кількості матеріалу

оболонки та речовини, що інкапсулюється, і т.п. Внутрішня фаза може бути індивідуальною речовиною, сумішшю, дисперсією або розчинами речовин.

Оболонка мікрокапсул (товщиною від 0,1 до 200 мкм) може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників, рідин організму і т.д.

В даний час виділяють наступні типи мікрокапсул:

1. З одною оболонкою.
2. З подвійною або багатошаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки з будь-яких причин не може бути нанесений безпосередньо на речовину, яка інкапсулюється, то проводять проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом у інший матеріал. Оболонка, що утворюється, має двошарову структуру.
3. «Капсула в капсулі». При необхідності включення речовин в загальну оболонку можливе виготовлення «капсул у капсулі», коли всередині зовнішньої оболонки у середовищі однієї з речовин поміщена одна або кілька мікрокапсул іншої речовини.
4. Емульсія у мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі у загальній оболонці. У залежності від призначення і властивостей речовин, що мікрокапсулюються, відомі 3 варіанти проникності оболонок мікрокапсул:

- непроникна для ядра і навколишнього середовища;
- напівпроникна;
- проникна для ядра.

Вивільнення лікарських речовин з мікрокапсул значною мірою визначається не тільки обранням матеріалом і проникністю оболонки, але й способом мікрокапсулювання. Останні можна розділити на три основні групи: фізичні, фізико-хімічні та хімічні.

До *фізичних* методів відносяться методи наплення в псевдозрідженому шарі або у вакуумі, екструзія, розпилення, дражування, диспергування та ін.

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання ґрунтуються на розділі фаз в системі рідина-рідина та включають диспергування діючих речовин у розчині або розплаві плівкоутворюючої речовини. Їх виробництво відрізняється простою апаратурою, високою продуктивністю, можливістю заключати у оболонку лікарську речовину в будь-якому агрегатному стані (тверді речовини, рідина, газ). До цієї групи методів належать: коацервація, осадження нерозчинником, утворення нової фази при зміні температури, розпарювання лектого розчинника, затвердіння розплавів у рідких середовищах, екстракційне заміщення, фізична адсорбція. Коацервація – один із перших розроблених методів мікрокапсулювання, особливість якого полягає у виникненні, внаслідок зміни конформації, ступеню гідратації та розчинності молекул поліелектролітів (високомолекулярні колоїдні речовини) у водному розчині, крапель, збагачених розчиною полімерною речовиною. В залежності від кількості використовуваних поліелектролітів виділяють просту та складну коацервацію. На відміну від простої коацервації, утворення складних коацерватів зумовлене взаємодією між позитивним і негативним зарядами різних молекул.

Хімічні методи капсулювання засновані на утворенні захисних покриттів навколо ядер речовини, що мікрокапсулюється, у результаті полімеризації або поліконденсації плівкоутворюючих компонентів.

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють за наступними параметрами:

- органолептичні показники;
- фракційний склад;
- насипна маса;
- плинність;
- відносна щільність;
- швидкість вивільнення вмісту мікрокапсул;
- якісний і кількісний вміст БАР.

Залежно від властивостей і призначення мікрокапсул відомо три види оболонок.

1. Оболонка непроникна для ядра і навколишнього середовища. Вивільнення ядра відбувається в результаті механічного руйнування оболонки (розчинення, плавлення, нагрівання, тиску, ультразвукового впливу, руйнування зсередини парами або газоподібними речовинами, що вивільняються при зміні зовнішніх умов).

2. Оболонка напівпроникна. Вона непроникна для ядра, але проникна для низькомолекулярних речовин, що містяться в навколишньому середовищі (вода, шлунковий сік тощо).

3. Оболонка проникна для ядра. Вимоги до проникності оболонки визначаються призначенням мікрокапсул. Для захисту лікарських речовин від дії навколишнього середовища оболонка повинна бути малопроникна. Проникність оболонки можна регулювати як у процесі мікрокапсулування, так і після його завершення. Один із способів зменшення проникності оболонки - одержання багат шарових покриттів і додаткової їх обробки (знезводнювання, дублення тощо).

Оболонки мікрокапсул, непроникні для внутрішньої фази і навколишнього середовища, забезпечують міцність і герметичність ядра. Мікрокапсули з подібною оболонкою використовують для ізоляції один від одного компонентів, що можуть взаємодіяти, а також для надання рідким і в'язким речовинам, легким розчинникам нових технологічних властивостей, наприклад сипкості. Такі мікрокапсули стабільні і зберігають механічну міцність до їх використання.

Технологія мікрокапсулування дозволяє створити оболонки, непроникні для ядра з матеріалів, розчинних у воді (желатин), у кислому (етилцелюлоза) або слаболужному (ацетилфталілцелюлоза) середовищі ШКТ. Вміст мікрокапсул вивільняється в цьому разі після розчинення оболонки у відповідному середовищі. Товщина і пористість оболонки, як правило, задається технологічними параметрами процесу мікрокапсулування. Часто наявність мікропор є браком капсулування, тому їх прагнуть зменшити, уводячи ПАР, речовини, що забезпечують затвердіння, або пластифікатори.

Використовуючи декапсулування шляхом розчинення мікрокапсул, підбирають відповідний матеріал оболонки і домагаються вивільнення ядра в потрібній ділянці ШКТ. Якщо при цьому оболонки мають різну товщину, то за рахунок «почергового» розчинення може бути досягнута пролонгована дія капсулової речовини. На цьому принципі базується декапсулування лікарських речовин. У тому разі, якщо між речовиною оболонки і ядром є хімічні зв'язки, то вивільнення його може бути досягнуто руйнуванням цих зв'язків. Наприклад, якщо лікарська речовина зв'язана з полімером фосфатними або етерними зв'язками, їх

можна зруйнувати за допомогою ферментів.

Мікрокапсулування відкриває цікаві перспективи використання багатьох лікарських речовин у порівнянні з їх застосуванням у вигляді звичайних лікарських форм. Так, наприклад, нітрогліцерин у формованих таблетках широко застосовується як спазмолітичний засіб при стенокардії, головним чином для купі-рування гострих нападів спазмів коронарних судин. Однак для попередження нападів він малоприсадатний через короткочасний термін дії. У той самий час мікрокапсулований нітрогліцерин, що має здатність довгостроково вивільнятися в організмі, дуже ефективний при його застосуванні для попередження нападів стенокардії при хронічній коронарній недостатності. Застосування мікрокапсул не обмежується тільки метою медикаментозної терапії. Перспективним напрямом в галузі технології є одержання мікрокапсул із розчинами білків, мікрокапсулованих ферментів, антидотів. Досліджується застосування мікрокапсулованих ферментів - уреаз, урикази, трипсину. Мікрокапсулування дозволяє також захищати ферменти від інактивації завдяки утворенню антибіл-імуноглобулінів при ін'єкційному введенні. Перспективною сферою мікрокапсулування є створення так званих «штучних клітин», які при введенні здатні коректувати ферментну недостатність організму, а також виявляти лікувальну дію. Цікавим є застосування мікрокапсул із поліуретановою оболонкою, які містять водні суспензії антидотів: активованого вугілля, іонообмінних смол та інших сполук, що характеризуються здатністю зв'язувати й інактивувати токсичні речовини, які утворюються і циркулюють у крові в процесі різних патологій. Практично єдиним засобом боротьби до сьогодні з летальними випадками при гострих отруєннях екзогенними отрутами залишався гемодіаліз за допомогою апаратів типу «штучна нирка». У результаті цілеспрямованих досліджень була створена мініатюрна система очищення крові мікрокапсулами завдяки великій питомій поверхні. При цьому кров звільняється також від амоніаку. Подібна система може бути ефективно використана при лікуванні багатьох захворювань нирок. Одержання мікрокапсулованих препаратів пролонгованої дії особливо важливо при лікуванні психічних хворих, які навіть в умовах стаціонару відмовляються від частого приймання ліків. Останнім досягненням фармацевтичної індустрії є мікрокапсуловані антагоністи деяких наркотиків із подовженою дією протягом 14-17 діб при ін'єкційному введенні в організм. Не потребує доказів, наскільки болючою сьогодні стала проблема лікування хворих з тривалою пристрастю до наркотичних речовин. Розробка нових технологій мікрокапсулування лікарських речовин в умовах вітчизняного виробництва є актуальним завданням фармацевтичної науки.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку за ДФУ.

3.1. Зміст завдання заняття:

Завдання 1: Дайте визначення понять «пролонгування» та «пролонгатори»:

Завдання 2: Пролонговані лікарські форми класифікують:

За шляхом введення:	З урахуванням кінетики процесу:
----------------------------	--

Завдання 3: Дайте визначення понять «мікрокапсулювання» та «мікрокапсули». **Завдання 4:** Дайте визначення «багатошаровим таблеткам». Наведіть основні недоліки та переваги.

<i>Переваги</i>	<i>Недоліки</i>

Рекомендації щодо виконання завдань:

користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

Пролонгуванням вважають подовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування зі збереженням терапевтично ефективної концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну. Пролонгатори (лат. pro - уперед + longus - довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) в організмі або полегшують отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим вивільненням АФІ.

За шляхом введення:	З урахуванням кінетики процесу:
депо	З періодичним вивільненням
ретард	З безперервним вивільненням
-	З відтермінованим вивільненням

Мікрокапсулювання - технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворюючої речовини різної природи. Мікрокапсули є окремими частками сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівкоутворюючого матеріалу різної природи. Частинки розміром менше 1 мкм називаються нанокапсулами і призначаються для парентерального введення.

3.2. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. Основною метою створення лікарських препаратів пролонгованої дії є:
 - А. підтримання терапевтичної концентрації ЛР протягом тривалого часу в

організмі;

В. зниження до мінімуму побічних ефектів;

С. зниження дози лікарської речовини;

Д. скорочення числа прийомів

ліків; Е. все вірно.

2. *Для створення матричних таблеток в якості матрицеутворювача використовують:*

А. крохмаль;

В. похідні целюлози;

С. лактози моногідрат;

Д. кальцію

стеарат; Е. тальк.

3. *Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за кінетикою вивільнення:*

А. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням;

В. дифузійні, осмотичні, магнітні;

С. монолітні, резервуарні, насосні;

Д. за часом настанням та тривалістю ефекту;

Е. з пролонгованим та контрольованим вивільненням.

4. *В якості набрякаючих полімерів для отримання матричних таблеток пролонгованої дії використовують:*

А. полівінілхлорид;

В. натуральні воски;

С. альгінати;

Д. мікрокристалічна

целюлоза; Е. етери

пальмітинової кислоти.

5. *Мікрокапсулювання лікарського засобу не дозволяє:*

А. маскувати смак, запах;

В. стабілізувати препарат в процесі зберігання;

С. програмувати вивільнення;

Д. модифікувати параметри вивільнення;

Е. підвищувати розчинність.

6. *Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за механізмом вивільнення:*

А. за часом настанням та тривалістю ефекту;

В. монолітні, резервуарні, насосні;

С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням;

Д. дифузійні, осмотичні, магнітні;

Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням.

7. *Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за ступеням керування процесом:*

А. монолітні, резервуарні, насосні;

В. дифузійні, осмотичні, магнітні;

С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням;

Д. за часом настанням та тривалістю ефекту;

- Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням.
8. *Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей:*
- А. всі вірні;
 - В. скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби;
 - С. скорочення загальної кількості лікарської речовини;
 - Д. зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові;
 - Е. швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини підтримки її протягом 8 – 12 год.
9. *До пролонгованих лікарських форм відносяться:*
- А. шлунково-кишкові терапевтичні системи (GITS) С. системи кінетики нульового порядку (ZOK, SODAS);
 - В. таблетки з періодичним вивільненням лікарської речовини із запасу;
 - Д. імплантаційні терапевтичні системи;
 - Е. системи безперервного підшкірного введення інсуліну.
10. *Для виготовлення мікрокапсул застосовують різні методи. Вкажіть метод, який відноситься до фізико-хімічних:*
- А. міжфазна полімеризація;
 - В. метод диспергування у системі рідина – рідина;
 - С. міжфазна поліконденсація;
 - Д. проста і складна коацервація;
 - Е. метод дражування.
11. *У цеху з виробництва твердих лікарських форм випускають різні готові лікарські засоби. Що являють собою мікрокапсули?*
- А. гранули, покриті плівкою високомолекулярних сполук;
 - В. тверда дозована лікарська форма, яку готують шляхом нашаровування лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули;
 - С. лікарська форма для внутрішнього застосування, яку одержують пресуванням лікарських речовин;
 - Д. лікарська форма для внутрішнього застосування з нерозчинним каркасом;
 - Е. найдрібніші частинки твердої, рідкої або газоподібної речовини, покриті оболонкою з полімерного або іншого матеріалу.
12. *На фармацевтичному підприємстві випускають мікрокапсули методом дражування. Вкажіть апаратуру, що використовується при отриманні мікрокапсул цим методом:*
- А. дезінтегратор;
 - В. змішувач – гранулятор;
 - С. фріабілятор;
 - Д. дісmembратор;
 - Е. дражувальний котел.
13. *При виробництві мікрокапсул застосовують різні методи. Які методи належать до хімічних?*
- А. полімеризація, поліконденсація;
 - В. проста коацервація;
 - С. диспергування;
 - Д. розчинення;

Е. дражування.

14. *Фармацевтичне підприємство випускає мікрокапсули, використовуючи фізичні методи виробництва. Із запропонованих методів виберіть ті, які відносяться до цієї групи:*

А. метод поділу фаз, електростатичний, метод дражування, метод диспергування у системі рідина-рідина;

С. метод міжфазної полімеризації мономерів, міжфазної поліконденсації мономерів, центрифужне мікрокапсулювання;

В. метод дражування, диспергування у системі рідина-рідина, метод напилення у псевдозрідженому шарі, центрифужне мікрокапсулювання;

Д. метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, міжфазної полімеризації мономерів;

Е. центрифужне мікрокапсулювання, метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, метод дражування.

15. *Вкажіть метод, який доцільно використовувати для того, щоб помістити воболонку лікарську речовину в газоподібному стані?*

А. диспергування;

В. дражування;

С. розпилення;

Д. коацервація;

Е. полімеризація.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття: «Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові».

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення

1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. — 88 с.

3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.

4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.

Додаткова література:

1. Горчакова Н.О. Пролонгована лікарська форма мельдонію (ТризипинЛонг)

– надбання вітчизняної фармакології та фармації // Український медичний часопис. – 2015. - № 3. – С. 51-53.

2. Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів: навч. посібник для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька, С. В. Спиридонов; за ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2017. – 72 с.

3. Фармацевтична технологія: навчальний посібник до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О.О. Малюгіна, О.В. Мазулін, І.Ф. Дуюн. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 97 с.

4. Haffner F. Encapsulation of probiotics: insights into academic and industrial approaches / F. Haffner, D. Roudayna and A. Pasc // ATMS Materials Science – 2016. – Volume 3, Issue 1.- P. 114-136.

«Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати».

Практичне заняття № 2

Тема: Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати. Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини. Сиропи. Розчини для ін'єкцій в ампулах.- 2 год.

Мета: ознайомитися з галеновими препаратами та новогаленовими препаратами, з основними методами й способами екстрагування БАР з ЛРС при виробництві фармацевтичних препаратів, з технологією виготовлення настоянок, навчитися складати технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, проводити пакування та маркування готового продукту до відпуску. Вивчити особливості технології отримання водних, спиртових, гліцеринових, олійних, розчинів твердих речовин, розчинів рідких речовин та ароматних вод. Орієнтуватися в процесах їх приготування та обладнанні. Знати загальні свідчення одержання ароматних вод, розумітися в їх призначенні та номенклатурі.

Основні поняття: вихрєва екстракція, галенові препарати, екстрагування за допомогою РПА, екстракція, електроплазмоліз, новогаленові або максимально очищені препарати (МОП), настойки, ароматні води, водні розчини, неводні розчини, розчини, розчинення.

Обладнання: швидкохідні мішалки, роторно-пульсаційний апарат, ектрактори (шнековий, горизонтальний, вертикальний, дисковий, пружинно-лопатевий), перколятори, гідравлічні преси (вальці), апарат Соклета, магнітострикційні та пьезоелектричні випромінювачі). мірні циліндри, хімічні склянки, колби, скляна палочка, шпатель, піпетка, терези, вода.

План .

- Галенові та новогаленові препарати: визначення та основні відмінності між ними.
- Поняття екстракція: визначення, класифікація та основні характеристики.
- Поняття вихрєва екстракція, екстрагування за допомогою РПА,

- екстракція звикористанням низькочастотних коливань.
- Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив, вплив високочастотного електромагнітного поля. Електроплазмоліз і електродіаліз.
- Екстрагування зрідженим вуглецем діоксином, екстрагування з використанням НВЧ-поля.
- Поняття новогаленові препарати (НГП): визначення, основні характеристики.
- Методи сорбції. Їх характеристика. Методи стандартизації МОП.
- Номенклатуру новогаленових препаратів.
 - Надавати біофармацевтичну оцінку розчинам.
 - Характеристику поняття розчинності та основних розчинників, які використовують в приготуванні фармацевтичних розчинів.
 - Використання розчинів як лікарської форми згідно Державної Фармакопеї України.
 - Характеристику деяких розчинників, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
 - Характеристику спиртових розчинів.
 - Характеристику, призначення і номенклатуру ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.
- Надавати біофармацевтичну оцінку розчинам.
- Характеристику поняття розчинності та основних розчинників, які використовують в приготуванні фармацевтичних розчинів.
- Використання розчинів як лікарської форми згідно Державної Фармакопеї України.
- Характеристику деяких розчинників, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
- Характеристику спиртових розчинів.
- Характеристику, призначення і номенклатуру ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.

Основні завдання заняття:

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій галенових та новогаленових препаратів, основних видів екстракції.
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій приготування розчинів, характеристику розчинників, які необхідні для приготування, а також ароматних вод, які виготовляються в приготуванні.
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій приготування сиропів, їх фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей, а також розчинів для ін'єкцій, вимоги до них, асептичні умови виготовлення.

II. Питання для перевірки базових знань за темою заняття

1. Як ви розумієте поняття «галенові» та «новогаленові» препарати? Охарактеризуйте основні відмінності між ними.
1. Охарактеризуйте процес екстракції. Технологія одержання екстракційних препаратів.
2. Охарактеризуйте інтенсифікацію процесу екстрагування лікарської рослинної речовини.
3. Охарактеризуйте технологію виготовлення настоянок.
4. Охарактеризуйте визначення та основні характеристики новогаленових препаратів (НГП).
5. Методи очищення у виробництві НГП. Сутність методу діалізу, електродіалізу, висолювання, спиртоочищення.
6. Охарактеризуйте номенклатуру новогаленових препаратів.
7. Охарактеризуйте фармацевтичні розчини. В чому біофармацевтична оцінка розчинів?
8. Поняття розчинності та характеристика розчинників. Які розчинники використовуються як лікарські форми згідно ДФУ?
9. Охарактеризуйте деякі розчинники, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
10. Характеристика спиртових розчинів. Які правила приготування спиртових розчинів?
11. Характеристика, призначення і номенклатура ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.
12. Що таке сиропи як лікарський препарат? Назвіть основні групи сиропів.
13. В чому особливість технології приготування смакових сиропів?
14. В чому особливість технології приготування лікарських сиропів?
15. Яке основне використання сиропів у педіатричній практиці?
16. Назвіть основні допоміжні речовини у виробництві сиропів.
17. В чому полягає сутність дослідження фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей сиропів?
18. Як проходить контроль якості сиропів? Назвіть основні напрямки розвитку лікарських форм у вигляді сиропів.
19. Охарактеризуйте розчини для ін'єкцій. Які головні вимоги до ін'єкційних розчинів вам відомі?
20. Охарактеризуйте ін'єкційні розчини в ампулах. В чому полягають асептичні умови виготовлення.
21. Що таке ампули? Назвіть основні стадії виготовлення та заповнення розчинами.

Галенові препарати - препарати, названі за ім'ям давньоримського лікаря Клавдія Галена (131–201 рр.), який вивчав та отримував лікарські засоби шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини. До цієї групи належать настої, спиртові настої, екстракти, сухі препарати і таблетки. Лікувальна дія лікарських рослин і галенових препаратів полягає в тому, що фізіологічно активні речовини перебувають у них у відповідному співвідношенні, які оптимально впливають на органи і системи організму людини і тварини.

Лікарські рослини та їх галенові препарати можна застосовувати у комплексі

зсинтетичними ліками, при цьому посилюється їх терапевтична дія і зменшуються ймовірність розвитку побічних ефектів синтетичних речовин.

Галенові препарати пройшли довгий і складний шлях свого розвитку, що зумовило зміну їх номенклатури та методів виробництва. До препаратів часів епохи К. Галена відносили витяжки із сировини рослинного і тваринного походження, отримані з допомогою вина, олій та жирів (*медичні масла, медичні вина*). Пізніше з'явилися *лікарські меду, лікарські оцети* та більш складні препарати - *оцетомеди*. В епоху розвитку фармації, пов'язану з іменем Авіценни (980–1037 рр.), з'явилися *ароматні води*, отримані перегонкою ефіроолійних рослин, *сиropи* та *юлепи* (ароматні води, що містили сиропи). До більш пізнього періоду цієї епохи слід віднести *есенції* (соки, вижаті з соковитих рослин), а також *рооби* (згущені соки рослин або водних витяжок деяких плодів) та *лоохи* (суміш декількох упарених водних витяжок із рослинної сировини, змішаних потім з медом). Після відкриття спирту відбувається удосконалення не тільки окремих технологічних процесів, як перегонка, фільтрування тощо, але й технології галенових препаратів в цілому. З'являються *ароматні спирти* (розчини пахучих речовин в спирті), *ароматні есенції* (настойки пахучих рослин на спирті). Широке впровадження Парацельсом (1493– 1541 рр.) спиртових настоек і екстрактів виключили необхідність використовувати вино як екстрагенту. До XX ст. дійшли лише поодинокі прописи медичних вин. Значно скорочується номенклатура медичних олій, поступово виключаються з номенклатури галенових препаратів оцети і оцетомеди (різкий та неприємний смак і відсутність помітних лікувальних переваг). Ще раніше зникли нестійкі юлепи, лоохи, рооби. Настойки та екстракти міцно посіли місце в сучасному переліку галенових препаратів зазнавши подальшого розвитку технологічних процесів виробництва. У 60-ті роки XIX ст. з'являється новий тип галенових препаратів, який отримав назву *новогаленових*.

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

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

Сучасні екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за технологією одержання можна поділити на три групи:

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

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

ферментів, препарати неспецифічної дії - пантокрин, вітогепат і т.п.).

Екстракція (лат. *extractio*, лат. *extragere* - витягувати, добувати) - процес добування однієї або кількох речовин (компонентів) зі складних систем (рідких або твердих) селективним розчинником, який називається екстрагентом.

Речовини, які вилучають із сировини (рослинної, тваринної) за допомогою екстрагента (розчинника), називаються *екстрактивними речовинами*. Їх умовно поділяють на діючі і супутні. До діючих речовин належать алкалоїди, глікозиди, ефірні олії, вітаміни та інші речовини, від яких переважно залежить терапевтичний ефект. До супутніх речовин належать клітковина, протеїн, смоли, пектинові речовини, крохмаль та ін. Лікувальна дія екстрактивних речовин зумовлена не однією діючою речовиною сировини, а комплексом БАР, які посилюють, послаблюють або видозмінюють дію основної речовини.

Вирізняють екстрагування в системі тверде тіло - рідина та у системі рідина - рідина, або рідинну екстракцію. Найпопулярніше у фармацевтичному виробництві екстрагування в системі тверде тіло - рідина, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною - екстрагент. Рідинну екстракцію використовують при очищенні витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і препаратів індивідуальних речовин з лікарської рослинної сировини. Процес екстрагування належить до масообмінних процесів і відбувається завдяки дифузії із зони з високою концентрацією. Екстрагування базується на дифузії біологічно активних речовин із внутрішніх структур частинок матеріалу в екстрагенті закінчується при досягненні рівноважних концентрацій. У рівноважному стані з матеріалу в екстрагент переходить така ж кількість молекул, як і з екстрагента в матеріал, тобто концентрація залишається постійною. При цьому звичайно в матеріалі концентрація вища, ніж в екстрагенті.

Дифузія буває *молекулярна* і *конвективна*. Поширеною є молекулярна дифузія. *Молекулярна дифузія* - це процес перенесення елементів речовини (біологічно активної речовини - БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіцієнтом молекулярної дифузії D , який виводять із рівняння Ейнштейна:

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

де: R - універсальна газова постійна, що дорівнює 8,32 Дж / (град • моль);

N_0 - число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$);

T - температура абсолютна,

η - в'язкість розчину,

r - радіус дифундуєчих частинок, м;

$k = R/N_0$ - постійна 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 частинок речовини.

Отже, чим менший радіус дифундуючих частинок, тим швидше відбувається дифузія. Наприклад, 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.

Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою.

При екстрагуванні з лікарської рослинної сировини відбувається дифузія БАР із внутрішніх структур частинки матеріалу. Цей процес має свої особливості. Перш за все, наявність пористої перегородки, міжклітинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії. По-друге, у пори перегородки можуть проникати лише ті речовини, частинки яких не перевищують розмірів пор. Нарешті, є ще одна істотна особливість - явище десорбції, що спостерігається в клітині після проникнення в неї екстрагента. Оскільки речовини в клітині зв'язані силами тяжіння, то необхідна насамперед подолання цих адсорбційних сил. Увесь складний комплекс дифузійних явищ, які відбуваються всередині шматочків рослинного матеріалу, називають внутрішньою дифузією. Для вираження коефіцієнта дифузії в порах рослинного матеріалу до рівняння Ейнштейна для вільної дифузії вводять поправочний коефіцієнт B , який враховує всі ускладнення процесу. Рівняння коефіцієнта внутрішньої дифузії в цьому випадку матиме такий вигляд.

$$D_{вн} = (RT / N_0) * (1 / 6 * \pi * \eta * r) * B$$

Для матеріалу з клітинною структурою значення коефіцієнта внутрішньої дифузії значно менше за значення коефіцієнта вільної дифузії. Так, розмір коефіцієнта вільної дифузії для багатьох природних сполук перебуває в межах 10^{-4} - 10^{-5} м²/с. А для цих же сполук значення коефіцієнта дифузії в порах матеріалу з клітинною структурою на 2-3 порядки менший, тобто 10^{-6} - 10^{-8} м²/с.

Особливості витягу БАР із матеріалів з клітинною структурою пов'язані з тим; що на шляху до речовини, яка міститься в клітині, знаходиться клітинна стінка, фізіологічний стан якої змінюється. Так, жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми відповідної товщини. Він позначається на властивостях клітинної стінки як перегородки що відокремлює розчин усередині клітини (клітинний сік) від рідини поза клітиною.

Доки протоплазма жива, клітинна стінка залишається напівпрозорою перегородкою, яка не пропускає речовини, розчинені в клітинному соку. У цьому разі можливе лише проникнення екстрагента у клітину за рахунок явища осмосу.

Зовсім інакше поводить себе висушена клітина. Внаслідок загибелі протоплазми (плазмолізу) клітинна стінка втрачає характер напівпрозорої перегородки і починає пропускати речовини в обидві сторони (явище діалізу). Тобто клітинна стінка набуває

властивості пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати біологічно активні речовини, молекули яких не перевищують розміру пор.

Переважну більшість екстракційних препаратів одержують із висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої природним або тепловим висушуванням. У разі одержання препаратів зі свіжих рослин клітини умертвляють етиловим спиртом. Він дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи найсильніший плазмоліз. Умертвіння клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодню

При одержанні препаратів зі свіжої сировини, клітини якої не зневоднені, очевидно, має місце вимивання клітинного соку із зруйнованих клітин, а не процес екстрагування.

Вимоги до екстрагентів:

Екстрагент у процесі екстракції БАР відіграє особливо важливу роль. Він має здатність проникати крізь стінки. Клітини, вибірково розчиняє БАР й виходить за межі рослинного матеріалу. Тому до екстрагентів висувають конкретні вимоги, обумовлені специфічними, особливо, фармацевтичного виробництва. Отже, екстрагент повинен:

- максимально розчиняти лікарські речовини і мінімально-баластні речовини;
- проникати у пори матеріалу і крізь стінки клітин, забезпечувати високу змочувальну здатність;
- перешкоджати розвитку у витяжці мікрофлори;
- мати низьку температуру кипіння, легко регенеруватися;
- бути мінімально токсичним і вогнебезпечним;
- бути доступним за вартістю.

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають безпечніший, доступний за ціною, фармакологічно не шкідливий і т. п. Якщо екстрагент не задовольняє зазначені вимоги, то використовують суміші, наприклад підкислену воду, спирт із водою, ефірні спиртом тощо.

При виборі методу екстракції прагнуть з найменшою витратою часу і екстрагента отримати концентровані витяжки без використання додаткових технологічних стадій (розпарювання).

Метод **вихрової екстракції** заснований на інтенсивному перемішуванні (зі швидкістю 4000-15 000 об/хв), що супроводжується подрібненням сировини міццю швидкохідних пропелерних мішалок, забезпечених гострими лопатями. Розмель сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз внаслідок зменшення розміру часток, збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції всередині і зовні частинок, турбулізації потоків і пульсації рідини. В результаті до 5-15 хв. скорочується тривалість процесу екстрагування.

Екстрагування за допомогою РПА (роторно-пульсаційного апарату) засноване

на циркуляції оброблюваного середовища при різній кратності твердої і рідкої фаз між статором, забезпеченим патрубками, і ротором із закріпленими на ньому перфорованими циліндрами, що забезпечує виникнення ефективної турбулізації і пульсації потоку і дозволяє поєднати операції екстрагування і диспергування. Останнє в ряді випадків дозволяє виключити попереднє подрібнення сировини і значно скоротити втрати і інтенсифікувати процес екстрагування сировини.

При використанні ультразвуку (УЗ), джерело УЗ поміщають в оброблювану середу. Виникаючі ультразвукові хвилі створюють знакозмінний тиск, кавітацію і «звуковий вітер», що викликає руйнування клітинних структур, а прискорення процесу екстрагування відбувається за рахунок вимивання екстрактивних речовин з клітин і тканин рослинного матеріалу. При озвучуванні, витяжки можна отримати протягом декількох хвилин.

Екстракція з використанням низькочастотних коливань. При механічному способі накладення на середу коливальних силових полів і прискорення дифузійного механізму масопереносу оптимально в області досить низьких частот коливань (3-50Гц) при малих розмірах частинок. Зовнішні дифузійні масообмінні процеси прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійної частинки, утворення знакозмінного тиску, кавітації, посилення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів в тканинах рослин.

Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив. При електроімпульсному способі, інтенсифікації процесу коливального руху екстрагенту досягають при високовольтному розряді, що утворюється в результаті акумулювання електричної енергії, а потім її виділення в короткі проміжки часу.

Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії. При цьому молекулярний перенос речовини замінюється на конвективний, відбувається часткове руйнування клітинних оболонок.

Знаходять застосування також магнітоімпульсні апарати, в яких з частотою зміни магнітного поля коливається електропровідна мембрана, що передає імпульсний рух середовищу. Переваги цього методу екстрагування – можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировина –екстрагент (1:4), відсутність рушійних металевих частин, зменшення до 10 разів мікробного обсіменіння оброблюваної сировини і скорочення в 1,5-2 рази енерговитрат.

Вплив високочастотного електромагнітного поля.

У промислових умовах сировину і екстрагент, що знаходяться в екстракторі, піддають високочастотній (1,5-20 МГц) або надвисокочастотній обробці, тобто впливу електромагнітного поля. У полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше протікає коагуляція білкових молекул. При зменшенні розмірів сольватованих молекул збільшується коефіцієнт їхвільної дифузії, речовини швидше проходять крізь пори клітинних оболонок, тобто зростає масоперенос речовин в системі клітина-екстрагент.

Електроплазмоліз – обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти. Електроплазмоліз перспективний при отриманні препаратів із

свіжої рослинної і тваринної сировини. Суть методу полягає в руйнівному впливі струму набілково-ліпоїдні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок. Процес проводять у спеціальних пристроях - електроплазмолізаторах, забезпечених рухомими і нерухомими електродами.

Прискорення процесу екстрагування рослинної і тваринної сировини може бути досягнуто при обробці його за принципом *електродіалізу*. Рушійною силою процесу в цьому випадку є різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, по обидві сторони напівпроникною перегородки, роль якої в матеріалі, що має клітинну структуру, виконують оболонки клітин. Під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні матеріалу, поліпшується його змочуваність, прискорюється рух іонів біологічно активних речовин у порожнині клітин і в капілярах клітинних оболонок. Внаслідок цього збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

Прискорення процесу екстрагування лікарської сировини також може бути досягнуто застосуванням електроімпульсних розрядів в спеціальній установці забезпеченій електродами по яких надходить імпульсний струм високої або ультрависокої частоти. Під впливом електричного розряду відбувається інтенсивне перемішування оброблюваної суміші, витончується або повністю зникає дифузійний пристінний шар і зростає коефіцієнт конвективної дифузії. Велике значення при впливі на сировину електричного струму має потужність і тривалість електричного імпульсу. На процес екстрагування впливає і число розрядів в одиницю часу.

Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом. Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом проводиться в установках, що мають екстрактор, випарник і камери для попередньої обробки сировини і видалення залишків розчинника зі шроту. Установа забезпечена конвеєром, що передає контейнери із сировиною з однієї камери в іншу, знизу вгору. Рослинний матеріал, завантажений в контейнер, замочується зрідженим газом під тиском 5,8-6,0 Н/м². Стадія просочення проходить при температурі 18-25 °С протягом декількох хвилин. Потім воно передається в камеру подрібнення зі знизеним тиском і далі в екстрактор. Отриманий витяг фільтрується і нагрівається для випаровування екстрагенту. Шрот піднімається в

наступну камеру, що обігрівається парою, для звільнення від парів екстрагенту. Багато екстрактів, отриманих з використанням зрідженого вуглецю діоксиду, відрізняються більш високим вмістом біологічно активних речовин, стійкістю при зберіганні та стійкістю до мікробної контамінації.

Екстрагування з використанням НВЧ-поля. Процес екстрагування є ведучою ланкою в багатьох харчових галузях, таких як харчоконцентратна, масложирова, олійна, консервна, коньячна, при пророщуванні зернових культур. При цьому технологія екстрагування часто визначає як продуктивність лінії, ступінь виділення корисних компонентів із сировини, так і енергетичні характеристики технологічного процесу. Разом з тим у харчових технологіях питання екстрагування вивчені не досить глибоко, дослідження, як правило, носять частковий характер.

При дослідженні поетапно експериментально визначали часткові залежності ефективності процесу екстракції від таких чинників, як
- природа розчинника,

- гідромодуль,
- швидкість потоку екстрагента,
- температура екстракції,
- вплив НВЧ поля

Результати експерименту без НВЧ поля такі:

- у якості екстрагента оптимальним є нефрас;
- оптимальне відношення маси кавового шламу до маси екстрагенту складає 1:2;
- оптимальна температура екстракції 40-50 °С;
- оптимальна швидкість проходження екстрагенту 30×10^{-4} м/с - для експериментальної установки, що використовувалась - екстрактора колонного типу знерухомим шаром сировини

Настойки - забарвлені рідкі спиртові або водно-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, які одержують без нагрівання й видалення екстрагенту, методами мацерації, дробної мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції, перкопації й вихрової екстракції. Екстрагентом є спирт етиловий у концентрації від 40 до 95 %

Настойки бувають прості, тобто з одного виду сировини, і складні - приготовлені з різних видів сировини, іноді з додаванням лікарських речовин. Готують настойки у співвідношенні 1:5 з несильнодіючої сировини й 1:10 із сильнодіючої. Настойки арніки, глоду, женьшеню й календули готують як виняток у співвідношенні 1:10, настойку м'яти - 1:20. Стандартизують настойки за вмістом діючих або екстрактивних речовин і кількісним вмістом етанолу, регламентують вміст важких металів (не більше 0.001%)

Способи приготування:

Процес одержання настоек складається з послідовних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини й екстрагента, одержання витягів їх очищення, стандартизація, розфасовка, пакування

Підготовка сировини включає подрібнювання й просіювання. Рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір часток. Подрібнений матеріал просівають, при ньому строго регламентується вміст крупніших часток і пилу. Підготовка екстрагенту зводиться до розведення вихідного спирту-ректифікату або до укріплення отриманих раніше рекупіратів. При розрахунку кількості екстрагенту, необхідного для одержання необхідного об'єму настойки, ураховують і об'єм спирту, що поглинається й утримується лікарською сировиною.

Загальну кількість екстрагенту заданої концентрації для одержання настойки розраховують за формулою:

$$V = V_1 + PK,$$

де V – об'єм настойки (готового виробництва), л; P –

кількість рослинної сировини, кг, г;

K – коефіцієнт поглинання сировини: для трави та листя – 2-3; для коренів,

кореневищ – 1,5.

Одержання витягів. Витяги у виробництві настоек одержують методами мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції екстрагенту, дробової мацерації, перколяції, розчинення густих і сухих екстрактів.

Мацерація за Міжнародною фармакопеєю. Подрібнену сировину й 3/4 частини екстрагенту поміщають у ємність, закривають і настоюють 5 діб або до повного розчинення БАР речовин. Суміш періодично перемішують. Витяг зливають, віджимають і промивають свіжим екстрагентом. Для промивання сировини беруть стільки екстрагенту, щоб одержати задану кількість настойки. Потім відстоюють дві доби в прохолодному місці, фільтрують і проводять стандартизацію

Мацерація (класичний варіант). Подрібнену сировину із визначеною кількістю екстрагенту завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 °С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обговорені строки, то настоювання проводять протягом 7 діб. Після настоювання витяжку зливають, залишок сировини віджимають, промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають, віджату витяжку додають до зливої спочатку, після чого об'єднану витяжку доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Нині мацерація в описаному вигляді (класична) застосовується тільки в поодиноких випадках. Застосовуються нові види мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Однією з таких форм є мацерація з використанням турбоекстракції, або *вихрева екстракція*. Спосіб оснований на вихревому перемішуванні сировини й екстрагента при одночасному подрібнюванні сировини Турбінна мішалка обертається зі швидкістю 8000-13000 об/хв. Час екстракції скорочується до 10 хв.

Мацерація із циркуляцією екстрагенту (рис. 1) може бути проведена в будь-якій ємності, яка має сітчасте дно та нижній штуцер для зливу витяжки. У процесі настоювання витяжка за допомогою насоса циркулює в ємності до повного насичення діючими речовинами. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів.

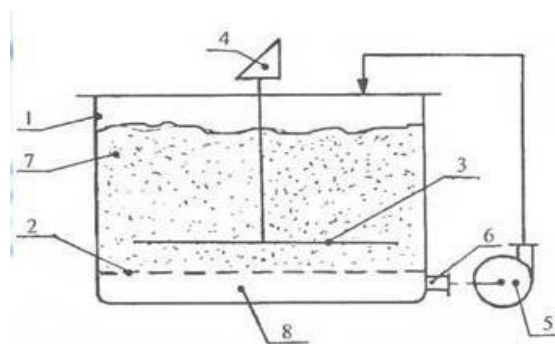


Рис. 1. Мацерація із циркуляцією екстрагенту (схема): 1 - банк, 2 - сітчасте дно, 3 – мішалка, 4 – привід, 5 – насос, 6 – штуцер, 7 – сировина, 8 – витяжка.

Іншим видом динамічної мацерації, коли регулюванням гідродинамічних умов досягається значне посилення вільної дифузії в екстрагенті, що омиває сировину, є використання вібрації й пульсації, які досягаються за допомогою електромагнітних та інших вібраторів.

Динамізація процесу мацерації з одночасним подрібнюванням сировини в середовищі екстрагенту також досягається за допомогою швидкохідних мішалок, у кульовому млині, з використанням РПА (роторно-пульсаційного апарата) (рис. 2), що дозволяє значно прискорити процес, оскільки одночасно з інтенсивним перемішуванням при подрібнюванні сировини розкривається велика кількість клітин. При цьому до процесу екстрагування додається процес вимивання екстрактивних речовин з відкритих клітин. Витяги виходять швидко насиченими, але в них буде міститися багато дрібних часток рослинного матеріалу, що ускладнює подальше очищення.

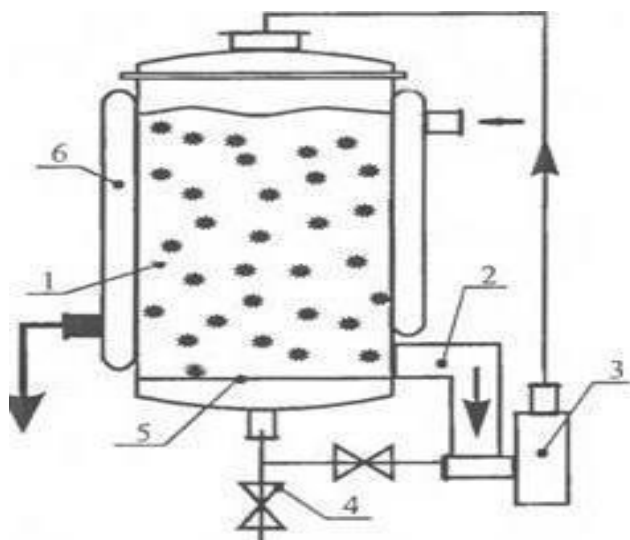


Рис. 2. Екстрагування з одночасним подрібнюванням сировини за допомогою РПА (схема): 1 - екстрактор; 2 - шнек; 3 - РПА; 4 - крани; 5 - сітчасте дно; 6 - паробігрівач

Дробова мацерація полягає в повторному екстрагуванні вихідного рослинного матеріалу окремими порціями свіжого екстрагенту. Процес частіше проводиться в перколяторах (екстракторах, дифузорах), найбільш сучасний варіант конструкції якого наведений на рис. 3.

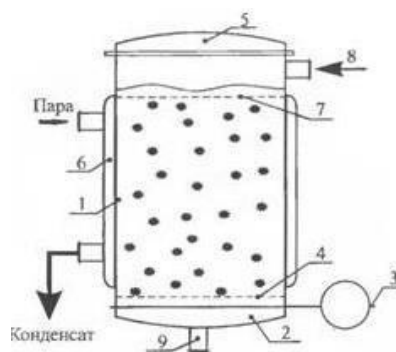


Рис. 3. Перколятор (екстрактор, дифузор) (схема): 1 - корпус; 2 - нижня кришка із противагою 3; 4 - сітчасте дно; 5 - верхня кришка; 6 - паробігрівач; 7 - перфорований диск; 8,9- верхній і нижній штуцери.

Екстрактор являє собою вертикальний циліндричний апарат з корпусом 1 і паробігрівачем 6. У нижній частині корпуса розміщують перфорований диск 4

(сітчасте дно), на яке кладуть мішковину - фільтруючий матеріал. Для полегшення вивантаження відпрацьованої сировини (шроту) нижня кришка 2 обладнана противагою 3. Через верхню кришку 5 завантажують подрібнену сировину, зверху укладають фільтруючий матеріал і перфорований диск 7 у якості вантажу. Потім сировину заливають екстрагентом до «дзеркала» товщиною 30-40 мм (у лабораторних умовах - 10 мм) і залишають у спокої на 24 години (стадія настоювання). Через добу витяжку зливають повністю, а сировину знову заливають свіжим екстрагентом до «дзеркала» і після настоювання протягом 1,5 год. одержують другий злив. Аналогічно одержують третій і четвертий зливи, кожний через 1,5 год. Усі зливи об'єднують. Їх кількість повинна дорівнювати необхідному об'єму настойки. З відпрацьованої сировини рекуперують екстрагент, а об'єднані зливи передають на очищення.

Перколяція - це проціджування екстрагенту через рослинний матеріал з метою екстрагування розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в перколяторах різних конструкцій і включає три послідовно протікаючих стадії: замочування сировини, настоювання, власне перколяція.

Намочування (набрякання) проводиться поза перколятором. Частіше для цього використовують мацераційні баки або інші ємності, з яких зручно вивантажувати замочену сировину. Для намочування використовують від 50 до 100 % екстрагенту стосовно маси сировини. Після перемішування сировину залишають на 4-5 год. у закритій ємності. За цей час екстрагент проникає між часточками рослинного матеріалу й усередину клітин, сировина набухає, збільшуючись в об'ємі. При цьому відбувається розчинення діючих речовин усередині клітини.

Настоювання - друга стадія перколяції. Набряклий матеріал завантажують у перколятор на сітчасте дно з оптимальною щільністю, щоб у сировині залишалося якнайменше повітря. Зверху накривають фільтруючим матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря. Можливе завантаження матеріалу в мішок з фільтрувального матеріалу, що заповнює весь об'єм перколятора. У верхній частині мішок зав'язують і кладуть вантаж. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзеркала», висота шару якого над сировиною повинна бути близько 30-40 мм, і проводять настоювання 24-48 год., протягом яких буде досягнута рівноважна концентрація. Для багатьох видів сировини час настоювання може бути скорочений.

Власне перколяція - безперервне проходження екстрагенту через шар сировини збір перколяту. При цьому злив перколяту й одночас на подача зверху екстрагенту проводиться зі швидкістю, що не перевищує 1/24 або 1/48 (для великих виробництв) частини використовованого об'єму перколятора за 1 год. При цьому насичена витяжка витісняється з рослинного матеріалу потоком свіжого екстрагенту і створюється різниця концентрацій екстрагованих речовин у сировині й екстрагенті.

Швидкість перколяції повинна бути такою, щоб устигала відбутися дифузія екстрагованих речовин у витяжку. При приготуванні настоек перколяцією закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів (залежно від властивостей сировини) витяжки відносно маси завантаженої сировини.

При одержанні настоек у промисловості з метою максимальної інтенсифікації екстрагування у процес перколяції вносять зміни. Часто замість

типової перколяції використовують настоювання, циркуляцію та їх поєднання.

Отримані витяги являють собою мутні рідини, що містять значну кількість завислих часток. Очищення витягів проводять відстоюванням при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. При цій температурі зменшується розчинність екстрагованих речовин, і тому надалі, у процесі зберігання настоек при температурі 15 °С, імовірність появи осаду невелика. Після відстоювання протягом не менше 2-х діб проводять очищення декантацією (тобто без скаламучування осаду) і фільтрують від випадкових включень. Для фільтрації застосовують фільтр-преси, друк-фільтри, центрифуги. Нутч-фільтри використовувати не рекомендується через можливу втрату екстрагенту. Завершальною стадією процесу одержання препаратів із сировини із клітинною структурою є рекуперація екстрагенту із шроту, тобто відпрацьованої сировини.

Стандартизація, фасування, пакування й маркування

Настойки повинні відповідати вимогам ДФУ або НТД за вмістом діючих речовин - алкалоїдів, дубильних речовин, ефірних олій, органічних кислот, фенольних сполук, сапонінів, полісахаридів і інших, які визначаються хімічними, інструментальними й біологічними методами аналізу.

У настоянках визначають концентрацію етилового спирту, щільність, сухий залишок, важкі метали, кількість БАР.

Якщо кількість діючих речовин у настоянках вище встановленої межі, їх розбавляють додаванням чистого екстрагенту або настоек із нижчим вмістом діючих речовин. При вмісті біологічно активних речовин у настоек нижче норми її доводять до стандарту змішуванням з більш концентрованою.

Сухий залишок і важкі метали визначаються згідно з методиками ДФУ.

Концентрація етилового спирту в настоянках згідно ДФ XI визначається за допомогою наступних методик. У круглодонну колбу місткістю 200-250 мл відмірюють точну кількість рідини. При вмісті спирту в рідині до 20 % для визначення беруть 75 мл рідини; якщо рідина містить від 20 до 50 % - 50 мл, від 50 % і вище - 25 мл; рідину перед перегонкою розбавляють водою до 75 мл.

Для рівномірного кипіння в колбу з рідиною поміщають капіляри, пемзу або шматочки прожареного фарфору. Якщо рідина при перегонці дуже піниться, то додають кислоти фосфорну або сірчану (2-3 мл), кальцію хлорид, парафін або віск (2-3 г).

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

Максимальне очищення з метою виділення суми чистих діючих речовин призводить до майже повної відсутності супровідних речовин, що наближує новогаленові препарати за фармакологічною дією до хімічно чистих речовин. Очищення знижує небажаний побічний вплив ліків на організм, підвищує їх стабільність, дає можливість застосувати МОП для ін'єкцій.

Технологія препаратів даної групи характеризується обов'язковим індивідуальним підходом, що зумовлене характером вихідної ЛРС, властивостями діючих і супутніх їм речовин, характером одержуваного препарату.

Природна сировина, як джерело лікарських речовин наділена в зрівнянні з синтетичними речовинами особливостями, які визначають процес виділення індивідуальних сполук, як складний. Рослинна сировина характеризується змінністю кількісного і якісного складу речовин, що залежить від місця зростання, кліматичних умов, способу збирання рослинної сировини, умов її сушіння, ступеня забруднення мікрофлорою, наявністю хімічних сполук, близьких до основної (видаленої) речовини за хімічними властивостями і структурою, але інших за біологічною дією; обмеженою хімічною стабільністю багатьох природних сполук; здатністю легко підпадати під вплив ферментів і мікроорганізмів.

Загальна схема одержання МОП повинна складатися з екстрагування рослинної сировини, очищення витягнення, випаровування, сушки, стандартизації і одержання лікарських форм.

Для здійснення екстрагування рослинної сировини екстрагент підбирають експериментально, з урахуванням селективності, щоб він максимально вилучав комплекс діючих речовин і мінімально – баластні речовини.

Як правило використовують суміші розчинників, так як екстрагент повинен бути ще й добрим десорбентом.

Одночасно з широко відомими екстрагентами (вода, еталон) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим етиленом та інші.

Вибір методу екстрагування має мету одержати концентровані (збагачені діючими речовинами) вилучення з найменшим витрачанням екстрагенту і часу.

При виробництві МОП, як правило, застосовують протитокову екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування – якщо використовують легко леткі екстракти.

Очищення вилучень здійснюється обережно, без застосування сильних хімічних реагентів, щоб препарат зберіг свою нативність, методами денатурації, висолювання, діалізу і електродіалізу, спиртоочищення, сорбції, рідинної екстракції, зміною розчинника або хроматографією, тощо (Таблиця 1). Табл. 1

	<p>які проходять через ці мембрани (плівки желатину, целофану, колодію, нітроцелюлози) вільно. Прискорюється підвищенням температури ізбільшенням площі діалізу.</p>
Електродіаліз	<p>Діаліз, який прискорюється впливом електричного струму. Піддаються речовини, які розпадаються на іони.</p>
Сорбція	<p>Процес поглинання газів, пари або розчинних речовин твердими та рідкими поглиначами.</p>
Адсорбція	<p>Поглинання речовини на поверхні сорбенту, за рахунок взаємодії сил молекулярного притягання в неполярних абсорбентах (активоване вугілля) та силами електричної взаємодії в полярних абсорбентах (силікагель).</p>
	<p>Процес селективний, дозволяє абсорбувати з розчину певні речовини.</p>
Абсорбція	<p>Процес поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази</p>
	<p>Процес поглинання речовин зутворенням хімічних сполук (наприклад, іонний обмін).</p>
Хемосорбція	<p>Дифузійний процес, при якому одна чи декілька розчинених речовин</p>
	<p>вилучаються з однієї речовини за допомогою іншої, нерозчиненої або обмежено розчиненої в першій.</p>
Рідинна екстракція	<p>Полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофіл, смоли) разом з діючими (серцеві глікозиди).</p>
	<p>Екстрагент видаляють із витягнення відгонкою, до невеликого залишку додають воду.</p>
	<p>Видаляють залишки органічного розчинника. Гідрофобні речовини, не розчиненні в воді (хлорофіл, смоли, ін.) випадають в осад, їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням.</p>
Зміна розчинника	

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), новогаленові **препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин** характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

При екстрагуванні рослинної сировини особливу увагу приділяють вибору екстрагента і методу екстрагування. Екстрагент підбирають експериментально з урахуванням вибірковості (селективності), за принципом максимального і в мінімальні терміни витягання діючих речовин і мінімального – супутніх. Разом з найчастіше вживаними екстрагентами (етанол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим метиленом і інші.

Із методів екстрагування МОП часто застосовують протиплинну екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткіекстрагенти).

Очищення витягів від баластних речовин проводиться щадними методами, до яких відносяться денатурація, висолювання, спиртоочищення, діаліз та електродіаліз, сорбція, рідинна екстракція, зміна розчинника, хроматографія і ін.

Денатурація – незворотний процес руйнування високомолекулярних сполук, що відбувається в результаті дії нагрівання, УФ-радіації, ультразвуку.

Висолювання – обробка витягів, що містять високомолекулярні природні сполуки (білки, камеді, пектини), насиченими розчинами сильних електролітів, що приводить до випадання осаду. Це відбувається тому, що іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду у молекул біополімеру. При цьому зникає гідратний шар у молекул біополімеру, відбувається злипання частинок і випадання осаду.

Спиртоочищення. Механізм спиртоочищення аналогічний механізму висолювання. Спирт є сильно гідрофільною речовиною, при додаванні до водного розчину біополімерів він віднімає у молекул біополімерів захисну гідратну оболонку при цьому сам гідратується.

Діаліз – процес, заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходить через напівпроникні мембрани, в той час, як молекули менших розмірів проходять через них вільно. Для діалізу використовують плівки з желатину, целофану, колодія, нітроцелюлози. Діаліз прискорюється при підвищенні температури, збільшенні площі діалізу і застосуванні електричного струму (електродіалізу).

Рідинна екстракція є дифузійним процесом, при якому одна або декілька розчинених речовин витягуються з однієї рідини за допомогою іншої нерозчинної або обмежено розчинної в першій.

Зміна розчинника полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофілу, смол) разом з діючими (серцеві глікозиди). З витягу видаляють відгонкою екстрагент і додають до невеликого залишку воду. Потім видаляють відгонкою залишки органічного

розчинника. При цьому гідрофобні речовини, нерозчинні у воді (хлорофіл, смоли і ін.), випадають в осад і їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням.

Сорбція – процес поглинання газів, пари або розчинених речовин твердими і рідкими поглиначами. Розрізняють декілька видів сорбції - адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію.

Адсорбція - поглинання речовини на поверхні сорбенту.

Абсорбція - поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази. Абсорбція має місце при отриманні етерних олій анфлеражем квітів - жир всім своїм об'ємом абсорбує етерну олію з сировини в закритій ємкості.

Хемосорбція - поглинання речовин із утворенням хімічних сполук. До хемосорбції відноситься іонний обмін.

У виробництві новогаленових препаратів частіше використовується адсорбція, ніж абсорбція.

Сорбційний процес виділення речовин із розчину суміші речовин - це поєднання процесів сорбції і десорбції. Процес десорбції розділений на два етапи: власне десорбцію, тобто одержання елюату, який містить цільовий продукт, і регенерацію, тобто видалення із сорбенту всіх просорбованих речовин, які дозволяють повернути сорбент знову на стадію адсорбції.

Раціональний вибір адсорбентів, розчинників і умов їх застосування для одержання речовин із розчинів має базуватися на таких положеннях.

1. Адсорбент і умови адсорбції мають бути обрані так, щоб вони забезпечували переважну і максимальну сорбцію екстрагованої речовини і мінімальну залишкову концентрацію в розчині в умовах рівноваги.

2. Десорбувальний розчинник і умови десорбції повинні бути обрані так, щоб в умовах рівноваги елюат з відносно високою концентрацією: речовини знаходився б у рівновазі з адсорбентом з малим вмістом речовини, тобто щоб адсорбція; десорбувального розчинника була б мінімальною.

Слід зазначити, що обидві ці умови невіддільні одна від одної і, отже, обраний адсорбент має забезпечувати їх виконання.

У разі сорбції на молекулярних сорбентах здійснення перших двох умов ведення адсорбційних процесів при виділенні речовин із розчинів зводиться до добору адсорбенту та умов його використання, які забезпечили б значну різницю в адсорбційних потенціалах з водного розчину і десорбувального розчинника.

Як адсорбент у технології ліків застосовують пористі тверді речовини з великою питомою поверхнею, з яких найбільш поширені: алюмінію оксид, силікагель (гель кислоти силікатної), вугілля активоване, кізельгур, поліаміди, поліакриламід, сефадекси, целюлози та ін.

Адсорбцію проводять у спеціальних апаратах — адсорберах, найпростішим із них є вертикальний циліндричний апарат періодичної дії, заповнений адсорбентом, спочатку, через адсорбент пропускають розчин і насичують його поглинальною речовиною, потім фільтрують десорбент-розчинник або суміш розчинників, який витісняє поглинену речовину.

Всі новогаленові препарати на кінцевій стадії виробництва проходять стандартизацію, тобто відповідно до вимог фармакопеї в одиниці об'єму (1 мл) або маси (1 г) препарату встановлюється необхідну кількість діючих речовин або необхідна біологічна активність, яка виражається в одиницях дії (ОД).

Біологічну стандартизацію проходять новогаленові препарати, що містять серцеві глікозиди. Стандартизація проводиться на жабах, кішках або голубів. Встановлюють найменші дози випробуваного і стандартного препаратів, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують зміст одиниць дії (в залежності від виду тварини - ЛІД, КЕД, ГЕД) в 1 мл (для рідких препаратів) або в 1 г (для препаратів, переведених в форму таблеток).

Новогаленові препарати, що містять інші групи фармакологічно активних речовин, проходять хімічний аналіз.

Залежно від медичного призначення та агрегатного стану новогаленові препарати випускаються в ампулах, флаконах (оранжевого скла) і таблетках.

Перший вітчизняний новогаленовий препарат (адонілен) був розроблений у ВНДХФІ (Всесоюзний науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут імені С. Орджонікідзе). Довгий час основні розробки по новогаленові препаратів проводилися в області серцевих глікозидів. Після горицвета були отримані препарати конвалії, і пурпуру наперстянки. Потім став розширюватися видовий склад наперстянки (шерстистий, крупноквіткова, іржава, в'їчаста). Далі стали проходити випробування препарати з інших рослин, що містять серцеві глікозиди (кендирь, жовтушник і ін.), а також інші фармакологічно активні речовини (алкалоїди, різні групи фенольних сполук та ін.). Одночасно вдосконалювалися способи виготовлення препаратів, застарілі способи замінялися новими з більш досконалої очищенням від супутніх речовин.

В результаті сучасна номенклатура новогаленових препаратів виглядає в наступному вигляді:

- препарати серцевих глікозидів: адонізид, кордігіт, лантозид, дигален-нео, корглікон;
- препарати алкалоїдів: ерготал, раунатин;
- препарати стероїдних сапонінів: діоспонін;
- препарати тритерпенових глікозидів: сапарал;
- препарати сесквітерпенових лактонов: аллантон;
- препарати антраценпроізводніе: РАМН;
- препарати фенольних сполук (різних груп): ависан, псорален, бероксан, фламин, сілібор, ліквірітон; препарати полісахаридів: мукалтин, плантаглюцид.

Наводимо номенклатуру новогаленових препаратів:

Адонізид (*Adonisidum*) отримують з трави адонісу весняного (горицвіту або чорногорки) (*Adonis vernalis* L). Кардіотонічний засіб. Застосовують *per os*.

Адонізид-концентрат з активністю 85-100 ЖОД в 1мл використовують для виробництва препарату «Кардіовален».

«Сухий адонізид» отримують додатковим очищенням адонізиду концентрату. Біологічна активність препарату 14.000-20.000 ЖОД в 1 г. Застосовують для приготування таблеток. Активність однієї таблетки 10-15 ЖОД.

Лантозид (*Lantosidum*) отримують з наперстянки шерстистої. Препарат випускають у флаконах-крапельницях по 15 мл. Застосовують в амбулаторній практиці для підтримуючої терапії при хронічній недостатності кровообігу.

Корглікон (*Corgliconum*) отримують з трави конвалії звичайної.

Плантаглюцид (*Plantaglucidum*) отримують з листя подорожника великого. Випускається у вигляді гранул. Застосовують для лікування виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки при нормальній або зниженій кислотності.

Мукалтин (Mucaltinum) - препарат, що містить суміш полісахаридів (сухий слиз) з трави алтеї лікарської. Випускають у вигляді таблеток. Застосовують як відхаркувальний засіб при гострих і хронічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

Фламін (Flaminum) - препарат, що містить суму флавоноїдів (флавонол, флавон і флавонон) цмину піскового. Застосовують як жовчогінний і протизапальний засіб.

Ліквірітон (Liquiritonum) - препарат, що містить суму флавоноїдів з коріння ікореневищ солодки уральської або солодки голої.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку за ДФУ.

3.1. Зміст завдання заняття:

Завдання 1: Дайте визначення понять «галенові препарати» та «новогаленові препарати». Назвати основні відмінності між ними.

Завдання 2: Вимоги до екстрагентів:

1.
2.
3.
4.

5.
6.

Завдання 3: Охарактеризувати основні методи очищення вилучень та навести основну номенклатуру МОП:

Препарати серцевих глікозидів:	
Препарати алкалоїдів:	
Препарати стероїдних сапонінів:	
Препарати тритерпенових глікозидів:	

Препарати сесквітерпенових лактонів:	
Препарати антраценпохідні:	
Препарати фенольних сполук:	

Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

Галенові препарати - препарати, названі за ім'ям давньоримського лікаря Клавдія Галена(131–201 рр.), який вивчав та отримував лікарські засоби шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини. До цієї групи належать настої, спиртові настойки, екстракти, сухі препарати і таблетки. Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин. На відміну від галенових препаратів(настойки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної групи препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

Настойки - забарвлені рідкі спиртові або водно-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, які одержують без нагрівання й видалення екстрагенту, методами мацерації, дробної мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції, перкопації й вихрової екстракції. Екстрагентом є спирт етиловий у концентрації від 40 до 95 %. Процес одержання настоек складається з послідовних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини й екстрагента, одержання витягів їх очищення, стандартизація, розфасовка, пакування. Підготовка сировини включає подрібнювання й просіювання. Рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір часток. Подрібнений матеріал просівають, при ньому строго регламентується вміст крупніших часток і пилу. Підготовка екстрагенту зводиться до розведення вихідного спирту-ректифікату або до укріплення отриманих рідких рекупіратів. При розрахунку кількості екстрагенту, необхідного для одержання необхідного об'єму настоек, ураховують і об'єм спирту, що поглинається й утримується лікарською сировиною. Настойки повинні відповідати вимогам ДФУ або НТД за вмістом діючих речовин - алкалоїдів, дубильних речовин, ефірних олій, органічних кислот, фенольних сполук, сапонінів, полісахаридів і інших, які визначаються хімічними, інструментальними й біологічними методами аналізу. У настойках визначають концентрацію етилового спирту, щільність, сухий залишок, важкі метали, кількість БАР.

3.1. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. *Рушійною силою дифузійного процесу при екстрагуванні рослинної сировини є:*
 - А. висока температура екстрагента;

- В. різниця концентрацій діючої речовини в сировині і екстрагенті;
- С. висока полярність екстрагента;
- Д. броунівський рух частинок;
- Е. наявність плівкової мембрани.

2. *Вкажіть, який екстрагент використовують на фармацевтичних підприємствах для виготовлення настоек:*

- А. діетиловий ефір;
 - В. ацетон;
 - С. хлороформ;
 - Д. спирт етиловий;
 - Е. олія персикова.
3. До галенових препаратів НЕ відносяться:
- А. таблетки;
 - В. настойки;
 - С. екстракти густі;
 - Д. екстракти сухі;
 - Е. екстракти рідкі.

4. *До складу галенових препаратів входять:*

- А. тільки діюча речовина;
 - В. сума діючих речовин;
 - С. загусники;
 - Д. коригенти запаху;
 - Е. підсолоджувачі.
5. *Фітохімічний цех випускає настойки. Дана лікарська форма – це:*
- А. витяжки з лікарської рослинної сировини, одержані з використанням етеру або хлороформу;
 - В. водні витяги з лікарської рослинної сировини;
 - С. водно-етанольні витяги з лікарської рослинної сировини, що містять 25% вологи;
 - Д. олійні витяги з лікарської рослинної сировини;
 - Е. спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, одержувані без нагрівання і видалення екстрагента.

б. *Один з методів отримання в заводських умовах настоек полягає в тому, що загальну кількість екстрагента ділять на 3-4 частини і послідовно екстрагують сировину першою частиною екстрагента, потім другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку; час настоювання при цьому залежить від властивостей рослинного матеріалу. Як називається цей метод?*

- А. вихрєва екстракція;
 - В. мацерація;
 - С. перколяція;
 - Д. ремацерація;
 - Е. мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента.
7. *Вивільнення екстрактивних речовин з рослинної сировини відбувається за рахунок:*
- А. адсорбції та реадсорбції екстрагенту рослинною сировиною;
 - В. молекулярної і клітинної дифузії;

С. конвективної і клітинної дифузії;

Д. коацервації;

Е. молекулярної та конвективної дифузії.

8. Процес екстракції складається з наступних стадій: капілярне просочення, утворення первинного соку і:

А. розчинення;

В. масообмін;

С. мацерація;

Д. відтискання первинного соку;

Е. промивання рослинної сировини екстрагентом.

9. Який з методів отримання настоек є малоефективним і характеризується неповним витяганням екстрактних речовин:

А. мацерація;

В. реперколяція з випаровуванням;

С. перколяція;

Д. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини;

Е. екстрагування за допомогою ультразвуку.

10. Настойки одержують усіма методами, за винятком:

А. перколяції лікарської рослинної сировини;

В. мацерації лікарської рослинної сировини;

С. дробної мацерації лікарської рослинної сировини;

Д. розчинення лікарської рослинної сировини в етанолі;

Е. розчинення густих або сухих екстрактів в етанолі.

11. До галенових препаратів відносяться:

А. болюси;

В. спансули;

С. настойки;

Д. дурули;

Е. аерозолі.

12. Проціджування екстрагента через лікарську рослинну сировину з метою отримання витягу розчинених в екстрагенті речовин це:

А. мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента;

В. ремацерація;

С. мацерація;

Д. вихрова екстракція;

Е. перколяція.

13. Який з методів отримання настоек є малоефективним і характеризується неповним витяганням екстрактних речовин:

А. реперколяція з випаровуванням;

В. мацерація;

С.

перколяція;

Д. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини;

Е. екстрагування за допомогою ультразвуку.

14. Фармацевтичне підприємство виготовляє новогаленові препарати. Вкажіть, при отриманні якого з них використовують циркуляційний апарат типа

“Соклет”?

- A. адонізид;
- B. дігоксин;
- C. корглікон;
- D. лантозід;
- E. целанід.

15. При виробництві максимально-очищених препаратів використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висолювання:

- A. ультразвукова обробка;
- B. нагрівання;
- C. діаліз;
- D. дія УФ-опромінення;
- E. дія насичених розчинів сильних електролітів.

16. При виробництві максимально-очищених препаратів використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:

- A. діаліз;
- B. процес дії на витяг нагрівання;
- C. процес дії електролітів;
- D. процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою;
- E. процес дії ультразвука.

17. Фітохімічний цех підприємства виготовляє максимально-очищені препарати. При цьому використовуються специфічні методи очищення витягів. На чому заснований метод діалізу:

- A. на дії на витяг нагрівання;
- B. на витяганні речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою;
- C. на властивості молекул біополімерів не проходити через напівпроникні мембрани;
- D. на дії електроліту;
- E. на процесі поглинання газів.

18. Методи очищення БАР сорбцією набули широкого застосування в хімікофармацевтичній промисловості. Одним з видів сорбції є хемосорбція, яка являє собою:

- A. поглинання речовин з утворенням хімічних сполук;
- B. поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази;
- C. поглинання речовини на поверхні сорбенту;
- D. поглинання речовини всім об'ємом твердої фази;
- E. розділення високомолекулярних і низькомолекулярних сполук на селективних мембранах

19. Назвіть найбільш вагомий ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

- A. використання протитечійного екстрагування;

- В. вміст суми діючих речовин;
- С. використання для екстрагування водних розчинів етанолу;
- Д. використання адсорбційних методів очищення;
- Е. можливість парентерального введення препаратів.

20. *Фармацевтичне підприємство випускає препарат "Корглікон".*

Вкажіть сировину для його отримання:

- А. трава полину;
- В. трава конвалії травневої;
- С. корінь кульбаби;
- Д. листя подорожника;
- Е. кора жостеру.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття: «Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини».

Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини.

II. Питання для перевірки базових знань за темою заняття

1. Охарактеризуйте фармацевтичні розчини. В чому біофармацевтична оцінка розчинів?
2. Поняття розчинності та характеристика розчинників. Які розчинники використовуються як лікарські форми згідно ДФУ?
3. Охарактеризуйте деякі розчинники, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
4. Характеристика спиртових розчинів. Які правила приготування спиртових розчинів?
5. Характеристика, призначення і номенклатура ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.

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

Розчини для медичного застосування відрізняються великою різноманітністю властивостей, складу, способів отримання, застосування і займають проміжне положення між хімічними сполуками і механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від сумішей - однорідністю. Однією з важливих особливостей процесу розчинення є його спонтанність.

В залежності від агрегатного стану речовин, що розчиняються, всі розчини розділяються на розчини твердих, рідких і газоподібних речовин, а залежно від вживаного розчинника – водні, спиртові, гліцеринові та олійні розчини. Крім того, особливу групу складають сиропи і ароматні води.

Технологія приготування фармацевтичних розчинів зводиться до операцій розчинення або змішування, очищення та фасування. При незначному розчиненні деяких речовин вдаються до використання операцій нагрівання і попереднього подрібнення. Розчини мають багато переваг перед іншими лікарськими формами, тому що значно швидше всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. А вадами розчинів є їх великий об'єм, можливі гідролітичні і мікробіологічні процеси, що спричиняють швидке руйнування готового продукту. Знання технології розчинів важливе при виготовленні майже всіх інших лікарських форм, де розчини є

напівпродуктами або допоміжними компонентами.

Розчини займають проміжне становище між хімічними сполуками і механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від сумішей - однорідністю. Тому розчинами називають однофазні системи змінного складу, утворенні не менш як двома незалежними компонентами. Найважливіша особливість процесу розчинення – це його спонтанність. Достатньо простого зіткнення речовини з розчинником, щоб через деякий час утворилася однорідна система, тобто розчин.

Розрізняють водні та неводні розчини. До останніх належать розчини в органічних розчинниках. Розчини солей, кислот і лугів, в основному водні.

За точністю вираження концентрації розчини поділяють на приблизні, точні та емпіричні.

Концентрацією розчину називається масовий (об'ємний) вміст розчиненої, речовини в певній кількості або в певному об'ємі розчину.

Концентрації розчинів звичайно виражають у масових та об'ємних (для рідин) процентах, у молях, які містяться в одиниці об'єму розчину, а також титром і моляльністю.

Розчини з високою концентрацією розчиненої речовини називаються концентрованими, з низькою - розбавленими. Концентрації приблизних розчинів звичайно виражають у масових процентах, точних - в молях, які містяться в 1 кг розчину, або титром.

Розчини можуть бути отримані з концентратів і твердих лікарських форм (порошків, таблеток, гранул, ліофілізатів і інші). Різновидом концентрованих розчинів є стандартні фармакопейні розчини, які являють собою водні або спиртові розчини деяких діючих речовин (промислового виробництва) строго певної концентрації, зазначеної у відповідних фармакопейних статтях. Зміст діючих речовин в розчині виражають в відсотковій концентрації (масо-об'ємного, масової або об'ємної). При виготовленні розчинів використовують масо-об'ємний спосіб приготування.

Водні розчини отримують розчиненням діючих та допоміжних речовин в відповідному розчиннику, найчастіше у воді очищеної, розведенням концентратів або стандартних фармакопейних розчинів. Водні розчини нестійкі при зберіганні через можливі гідроліз, мікробну контамінацію, окиснення тощо. Тому номенклатура розчинів обмежена і включає лише препарати масового виробництва, придатні для тривалого зберігання. Зараз у фармакопейних статтях встановлено норми мікробного забруднення - не більше 1000 мікроорганізмів і 100 грибків у 1 мл розчину за повної відсутності патогенної мікрофлори. Воду і водні розчини, близькі по щільності до води, відмірюють, тверді лікарські речовини відважують. Розчинники і розчини, щільність яких більше або менше 1,0 відважують.

Терапевтичний ефект при лікуванні водними розчинами можна регулювати, змінюючи ступінь дисоціації та сольватації лікарських речовин додаванням електролітів, ПАР, зміною значення рН і в'язкості.

Технологія їх приготування зводиться до простих операцій розчинення або змішування, очищення і фасування.

Неводні розчини - це справжні розчини, які готують на неводних розчинниках. Розчинники розподіляються на легкі (спирт етиловий, ефір, хлороформ, скипидар та

інші, які мають сильний запах) та нелеткі (жирні олії, гліцерин, вазелінова олія). Неводні розчини використовують, як для внутрішнього так і для зовнішнього застосування у вигляді крапель, розтирань, компресів.

Загальна технологія неводних розчинів:

- готують безпосередньо у відпускному флаконі;
- в першу чергу вносять лікарські речовини, а потім додають розчинник, тому що через вузьке горло склянки внести лікарські речовини утруднено;
- готують неводні розчини за винятком спиртових розчинів ваговим методом, тобто і речовини і розчинник беруть за масою;
- неводні розчини проціджують при необхідності;
- готують розчини тільки в сухому посуді, тому що вода може стати причиною псування олійних та ефірних розчинів, привести до розведення спиртових, гліцеринових розчинів.

Найчастіше з летких розчинників використовують спирт етиловий. Номенклатура спиртових розчинів широка і включає: розчини йоду, камфори, ментолу, брильянтового зеленого, метиленового синього; кислоти мурашину, саліцилову, борну; нашатирно-анісові краплі і т. ін. Спиртові розчини проціджують при необхідності через сухий ватний тампон.

Деякі спиртові розчини, які відносяться до стандартних готують завжди тільки на спирті відповідної концентрації, так:

1. на 60 % спирті готують розчини діамантового зеленого 1-2%;
2. на 70 % - розчини кислоти борної 0,5-3 %, кислоти саліцилової 1-2 %, левоміцетину 12 %, резерпіну 1-2 %, таніну - 4 %, фурациліну 1:1500, камфори 2-10 %
3. на 90 % - розчини ментолу 1-2 %;
4. на 95 % - розчини перекису водню 1,5 % (3 % перекис водню спирту порівну), та 10 % розчин йоду;
5. на 96 % - розчини цитралю 1 %, нітрогліцерину 1 %, розчин йоду 1-2 %.

Олії, гліцерин відносяться до в'язких речовин і дифузія (розчинення) протікає дуже повільно і тому неводні розчини на нелетких розчинниках готують при нагріванні на водяній бані, склянку закупорюють, періодично збовтують. Готують ваговим методом.

Гліцеринові розчини. Розчинення лікарських речовин у гліцерині відбувається при нагріванні або без нього. Це залежить від термолабільності лікарських речовин. Через високу в'язкість гліцерину для зменшення часу розчинення реактори нагрівають до температури 40-50 °С.

Олійні (масляні) розчини. У жирних оліях та вазеліновому маслі добре розчиняється багато лікарських речовин, призначених для зовнішнього застосування.

Ароматні води отримують декількома способами: перегонкою ефіроолійних рослинної сировини з водяною парою, розчиненням ефірного масла в воді або розведенням концентратів. Для підвищення стійкості ароматних вод в їх склад може бути доданий спирт 96%.

Біофармацевтична оцінка розчинів

Широке застосування рідких лікарських форм обумовлене тим, що вони мають цілий ряд **переваг** перед іншими лікарськими формами:

- різноманітність способів призначення;
 - зниження подразнюючих властивостей деяких лікарських речовин (бромідів, йодидів);
- простота і зручність застосування, особливо в педіатрії і геріатричній практиці;
- можливість маскування неприємного смаку;
 - при прийомі усередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (порошки, таблетки та ін), дія яких виявляється після розчинення їх в організмі;
 - пом'якшувальна й обволікаюча дія ряду лікарських речовин виявляється найбільш повно при їх застосуванні у вигляді рідких ліків;
 - деякі лікарські речовини: магнію оксид, крейда, вугілля, біла глина, вісмуту нітрат основний - найкраще виявляють адсорбційну дію у вигляді тонких суспензій.

Разом з тим, рідкі лікарські форми мають і деякі **недоліки**:

- розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому;
- розчини є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, звідси малий термін зберігання рідких лікарських форм - не більше 3 діб;
- менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки;
- за точністю дозування рідкі ліки уступають твердим лікарським формам.

Для усунення цих недоліків деякі лікарські форми, застосовувані в рідкому виді, готуються на заводах у вигляді дозованих форм (таблеток, сухих мікстур, порошоків), які розчиняються у воді самими хворими перед уживанням.

Розчини зазвичай характеризуються кількісною перевагою однієї складової частини, яку прийнято називати розчинником. Лікарський засіб (чи засоби), що перебувають у розчині в меншій кількості, називають розчиненою речовиною. **Поняття «розчинник» і «розчинена речовина» - умовні, особливо в тих випадках, коли кількість складових частин розчину приблизно однакова.**

Розчинення слід розглядати як процес утворення з двох чи декількох компонентів однорідних систем, що мають у всіх своїх частинах однаковий хімічний

склад і фізичні властивості.

Розчинність твердого лікарського засобу в рідині чи взаємна розчинність рідин - це умова виникнення розчину. У фармакопеї під розчинністю мають на увазі властивість речовини розчинятися в різних розчинниках. Відомості про розчинність лікарських речовин приводяться у фармакопейних статтях і довідкових таблицях. Препарат вважають розчиненим, якщо в розчині при спостереженні в проникаючому світлі не виявляються частинки речовини.

Розчинники для розчинів вибирають виходячи з властивостей і природи діючої речовини або речовин, для забезпечення відсутності можливого хімічного і фізико-хімічної взаємодії між розчинником і діючою речовиною або речовинами. Розчинник не повинен впливати на фармакологічну активність діючої речовини або речовин.

В якості основного розчинника для приготування водних розчинів для внутрішнього, зовнішнього або місцевого застосування використовують воду очищену. У наведених розчинах основними розчинниками є спирт етиловий різних концентрацій, масла жирні, масло вазелінове, гліцерин і інші.

При виготовленні розчинів можуть бути додані відповідні антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, солюбілізатори, співрозчинники і коригенти, дозволені до медичного застосування. Допоміжні речовини не повинні негативно впливати на заявлене терапевтичну дію лікарського препарату або, в використовуваних концентраціях, не повинні викликати місцеве подразнення.

Теоретичні основи процесу розчинення

Розчинення - це фізико-хімічний процес. При фізичному явищі руйнується кристалічна решітка і відбувається дифузія молекул розчиненої речовини. При хімічному явищі в процесі розчинення молекули розчиненої речовини реагують з молекулами розчинника.

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовинами. До перших відносяться рідини, які поєднують велику діелектричну постійну, великий дипольний момент з наявністю функціональних груп, що забезпечують утворення координаційних (в основному водневих) зв'язків: вода, кислоти, нижчі спирти і гліколі, аміни та інші. Неполярними розчинниками є рідини з малим дипольним моментом, що не мають активних функціональних груп, наприклад вуглеводні, галоїдоалкіли тощо.

При виборі розчинника доводиться керуватися переважно емпіричними правилами, оскільки запропоновані теорії розчинності не завжди можуть пояснити співвідношення між складом і властивостями розчинів. В основному спираються на стародавньому правилу: «Подібне розчиняється в подібному» («*Similia similibus solventur*»). Практично це означає, що для розчинення якоїсь речовини найбільш придатні ті розчинники, які структурно схожі, тому мають близькі або аналогічні хімічні властивості. Тобто у світлі сучасних поглядів на будову молекули це представляється так: у неполярних розчинниках (бензин, ефір та інші) добре розчиняються різні сполуки з неполярними чи малополярними молекулами і не розчиняються речовини іншого типу. Навпаки, розчинник із сильно вираженим полярним характером молекул (вода), як правило, розчиняє речовини з молекулами полярного і іонного типів і не розчиняє речовини з неполярними молекулами. До полярних розчинників відносяться рідини, що поєднують велику діелектричну

постійну, великий дипольний момент із наявністю функціональних груп, які забезпечують утворення координаційних (здебільшого водневих) зв'язків: вода, кислоти, нижчі спирти і гліколи, аміни і т.п. Наявність полярних груп у молекулі речовини сильно впливає на її розчинність. Як правило, речовини добре розчинні у воді і одна в одній, якщо на кожен полярну групу доводиться не більше трьох атомів вуглеводневого радикала. При більшій наявності вуглеводневих радикалів між молекулами виникають настільки великі дисперсійні сили, що вони перешкоджають розчиненню таких речовин у полярних розчинниках.

Полярні речовини - це речовини з іонним (іонні кристали) і полярним зв'язком (полярні молекули), наприклад, натрію хлорид. До неполярних розчинників відносяться рідини з малим дипольним моментом, які не мають активних функціональних груп, наприклад, вуглеводні, галоїдалкіли та ін. Неполярні речовини - це речовини строго симетричної структури, без електричних полюсів (наприклад, парафін, скипидар, камфора, тимол та інші). Однак вищенаведене правило не завжди дійсне, особливо стосовно складних органічних сполук, що містять як полярні групи (-ОН, -SO₃H, -NH₂, -COOH, -COONa), так і неполярні (алкільні чи арильні радикали). До таких сполук відносяться вуглеводи, спирти, кетони, органічні кислоти, аміни та інші. Розчинність цих речовин залежить від переваги полярних чи неполярних груп. Наприклад, спирт етиловий (C₂H₅OH) змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, аміловий (C₅H₁₁OH) - не вище 10%, а спирт цетиловий (C₁₆H₃₃OH) практично у воді не розчиняється. Взаємна розчинність рідин чи твердих речовин у рідинах залежить від ряду властивостей цих речовин: хімічної природи, величини і будови часток, електричного заряду (у випадку іонів), дипольних моментів і т.п. Розчинність рідин в рідинах коливається в широких межах. Відомі рідини, необмежено розчиняються один в одному (спирт і вода), тобто вони подібні за типом міжмолекулярного впливу. Є рідини, які обмежено розчинні (ефір і вода), і такі, що практично нерозчинні одна в одній (бензол і вода).

Обмежена розчинність спостерігається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляризованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних дисперсійних взаємодій різко відрізняються. При відсутності хімічних взаємодій розчинність максимальна в тих розчинниках, міжмолекулярне поле яких за інтенсивністю близько до молекулярного поля розчиненої речовини. Для полярних рідин інтенсивність поля частинок пропорційна діелектричній постійній.

Діелектрична стала води дорівнює 80,4 (20 ° C). Отже, речовини, що мають високі діелектричні сталі, в більшій чи меншій мірі розчиняться у воді. Наприклад, добре змішується з водою гліцерин (діелектрична стала 56,2), етиловий спирт (26), а нерозчинні в воді петролейний ефір (1,8), тетрахлорметан (2,24). Однак це правило не завжди прийнятне, особливо щодо органічних сполук. У таких випадках на розчинність речовин впливають різні конкуруючі функціональні групи, їх кількість, відносна молекулярна маса, розмір і форми молекул та інші фактори. Наприклад, дихлоретан, діелектрична постійна якого дорівнює 10,4, практично не розчиняється у воді, тоді як діетиловий ефір, який має діелектричну постійну 4,3, розчиняється в ній при 20 ° C в кількості 6,6 %. Мабуть, пояснення цьому слід шукати в здатності ефірного атома кисню утворювати з молекулами води нестійкі комплекси типу оксонієвих з'єднань. Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмежено розчинних рідин в основному зростає. Часто при досягненні певної для кожної пари

рідин так званої критичної температури рідини повністю змішуються одна з одною (фенол і вода при критичній температурі 68,8 ° С і вище розчиняються в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна розчинність дещо змінюється.

Типи розчинення

Залежно від співвідношення дифузійних і кінетичних (міжфазних) механізмів можливі три основних типи розчинення:

1. Дифузійний
2. Кінетичний
3. Дифузійно кінетичний, якщо значення коефіцієнта швидкості міжфазного і дифузійного процесів зрівнявся.

На виробництві розчинення бажано проводити в кінетичній області, прискорюючи дифузійні процеси перемішуванням рідкої фази. Однак для повільних та сложнорозчинних речовин міжфазовий процес відбувається навіть при інтенсивному перемішуванні.

Змочування твердого тіла залежить від полярності поверхні і розчинника. Гідрофільні і гідрофобні властивості поверхні можуть змінюватися в результаті адсорбції повітря, вологи або домішок. На змочування і проникнення розчинника в пори впливають також пористість і шорсткість поверхні, наявність дефектів кристалічних ґрат і мікротріщин. Для кращого змочування і для запобігання адсорбції здрибнення доцільно проводити в середовищі розчинника, іноді з додаванням поверхнево-активних речовин.

Вступаючи в контакт при змочуванні, молекули або іони твердої фази і розчинника починають взаємодіяти, утворюючи відповідні сольвати або їх асоціат. У близьких за властивостями і структурою розчинних системах (наприклад з'єднання гомологічного ряду або ізомерів між собою майже не має взаємодії) властивості розчинених речовин і розчинника зберігаються, змінюється лише концентрація речовини в розчині і може змінитися агрегатний стан. Однак частіше між розчинником і поверхневими молекулами твердих тіл утворюються водневі зв'язки, відбувається междіпольна взаємодія. Це призводить до утворення сольватів, асоційованих комплексів з різним ступенем стійкості і до дисоціації комплексів і молекул на іони. У таких розчинах розчинна речовина і розчинник знаходяться в зміненому стані в порівнянні з початковим.

Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це означає, що певна кількість розчинника може розчинити лікарську речовину в кількостях, що не перевищують визначеної межі. Розчинність речовини називається його здатність утворювати з іншими речовинами розчини. Дані про розчинність лікарських речовин наводяться в фармакопейних статтях. Для зручності в Державній фармакопеї України вказується приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини в інтервалі температур від 15 до 25 ° С.

За ступенем розчинності розрізняють речовини:

- дуже легкорозчинні - до 1 мл
- легкорозчинні - від 1 до 10 мл
- розчинні - від 10 до 30 мл
- важкорозчинні - від 30 до 100 мл
- малорозчинні - від 100 до 1000 мл
- дуже малорозчинні - від 1000 до 10000 мл

- практично нерозчинні - понад 10 000 мл.

Крім цього, оперують такими термінами:

- «частково розчинні» - ним користуються для характеристики сумішей, які містять розчинні і нерозчинні компоненти;
- «змішується з ...» - це термін для характеристики рідин, змішуються із зазначеним розчинником в будь-яких співвідношеннях.

Розчинність лікарської речовини у воді (або іншому розчиннику) залежить від температури. Для переважної більшості твердих речовин розчинність з підвищенням температури зростає. Однак бувають винятки (наприклад, солі кальцію).

Деякі лікарські речовини можуть розчинятися повільно (хоча й розчиняються у значних концентраціях). Щоб прискорити розчинення таких речовин, вдаються до їх до нагрівання, попереднього здрібнення або перемішування суміші.

Розчинів, з якими працюють фармацевти, дуже багато. Залежно від обраного розчинника їх можна розділити на кілька груп:

- водні - *Solutiones aquosae seu Liqueores*;
- спиртові - *Solutiones spirituosae*;
- гліцеринові - *Solutiones glycerinatae*;
- масляні - *Solutiones oleosae seu olea medicata*.

За агрегатним станом розчинених лікарських речовин розрізняють:

- розчини твердих речовин;
- розчин рідких речовин;
- розчини з газоподібними лікарськими засобами.

Згідно ДФУ розчини як лікарську форму використовують в таких лікарських засобах:

- вушні лікарські засоби (вушні краплі та аерозолі, вушні промивки);
- лікарські засоби для параентерального застосування (ін'єкційні, інфузійні засоби);
- лікарські засоби, що знаходяться під тиском;
- назальні лікарські засоби (назальні краплі та рідкі аерозолі, назальні промивки)
- настоянки (розчини екстрактів у спирті відповідної концентрації)

- очні лікарські засоби (очні краплі, очні примочки)
- піни медичні (рідкий препарат, що знаходиться в контейнері під тиском)
- рідкі лікарські засоби для орального застосування.

Як розчинники для приготування розчинів в медичній практиці використовують: воду очищену, спирт етиловий, гліцерин, жирні олії та мінеральні масла, хлороформ, ефір діетиловий. Тепер асортимент розчинників значно розширився за рахунок кремнійорганічних з'єднань, етилен - і пропіленгліколю, поліетиленоксиду, диметилсульфоксиду і інших речовин.

До розчинників, які необхідні для приготування рідких лікарських форм, висуваються певні, вимоги:

- вони повинні бути стійкими при зберіганні, хімічно і фармакологічно індиферентним;
- повинні мати високу розчинну здатність;
- не повинні мати неприємного смаку і запаху;
- повинні бути доступними за вартістю;
- не повинно бути середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Виходячи з хімічної класифікації, всі рідкі дисперсні системи розподіляють на неорганічні і органічні сполуки.

Вода очищена (Aqua purificata). Серед неорганічних сполук вона є найпоширенішим розчинником. Вода фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато лікарських речовин, але одночасно в ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і розвиваються мікроорганізми. Воду очищену можна одержати дистиляцією, іонним обміном, електролізом, зворотним осмосом.

Вона повинна бути безбарвною, прозорою, без смаку і запаху, з рН = 5,0 - 7,0, не повинна містити відновлювальних речовин, нітратів, нітритів, хлоридів, сульфатів інших домішок.

Спирт етиловий (Spiritus aethylicus). Прозора, безбарвна, рухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком, кипить при температурі 78 °С. У фармацевтичному виробництві застосовують етиловий спирт C₂H₅OH, одержаний шляхом збродження сировини, що містить крохмаль. Зброжене сушло, яке містить 8 - 10 % спирту зміцнюють простою перегонкою. Одержують спирт-сирець, що містить близько 88 % спирту. Спирт-сирець очищають від легких органічних кислот (переважно оцтової, молочної, масляної), сивушних масел (вищих спиртів одного гомологічного ряду з етиловим спиртом - пропілового, ізобутилового, ізоамілового та інших), естерів (оцтово-етилового, масляно-етилового та інших), альдегідів (оцтового альдегіду та інших) і одночасно зміцнюють до 95—96 % багатократною перегонкою - ректифікацією. Етанол іншого походження для виробництва лікарських препаратів непридатний через присутність неприпустимих домішок (спирту метилового та інших сполук). Спирт етиловий можна віднести до неводних розчинників умовно, тому що використовується не тільки абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної концентрації.

- Спирт змішується в будь-яких співвідношеннях із водою, гліцерином, ефіром, хлороформом. Він нейтральний, легко окиснюється киснем повітря, має бактеріостатичну й бактерицидну дію.
- До негативних властивостей спирту слід віднести його неіндиферентність, смертельна доза 96 %-вого спирту етилового - приблизно 200-300 мл. Він сприяє осадженню білків, ферментів, легкозаймистий, має високу гігроскопічність, несумісний з окисниками, а з деякими солями утворює кристалічні сполуки.
- Етиловий спирт є одним із найбільш пріоритетних розчинників у виробництві фармацевтичних препаратів. На виробництво надходить 96,2-96,7 %-вий етанол, який розводять водою або слабким спиртом до необхідної концентрації.
- Вміст етанолу в розчині (концентрація) виражається у відсотках за об'ємом, тобто як об'ємна частка, % (об. ч.); і у відсотках за масою, тобто як масова частка, % (мас. ч.). Якщо нема спеціального зазначення, мається на увазі об'ємна частка у відсотках. Вміст етанолу у (водно-спиртових розчинах визначають скляним і металевим спиртомитрами, а також за густиною - денсиметром (ареометром) або пікнометром. Вміст спирту у водно-спиртовому розчині визначається також рефрактометрично і за величиною поверхневого натягу.
- *Хлороформ (Chloroformium).* Безбарвна, прозора, рухлива рідина з характерним запахом і солодким смаком. Змішується у всіх співвідношеннях зі спиртом етиловим ефіром. У хлороформі добре розчиняються лікарські речовини, нерозчинні або малорозчинні у воді. Він має, як і всі галагенопохідні, наркотичну й дезінфікувальну

дію, належить до сильнодіючих речовин. Хлороформ використовують здебільшого у лікарських формах для зовнішнього застосування, як правило, у комбінації з іншими розчинниками - спиртом етиловим, ефіром, жирними оліями.

- *Ефір медичний (Aether medicinalis)*. Хімічна назва – діетиловий етер. Безбарвна, прозора, легкозаймиста із своєрідним запахом, пекуча на смак рідина. Найчастіше називають просто ефіром. Він розчиняє багато лікарських речовин. Розчиняється в 12 частинах води, змішується в різних співвідношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, петролейним етером, жирними оліями та ефірними маслами. За здатністю розчиняти аналогічний хлороформу - у ньому розчиняються ті ж самі лікарські речовини і приблизно в такій же концентрації, що й у хлороформі. Пари ефіру отруйні, вони здатні осідати, дуже рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування. Температура займання ефіру - 40 °С. Він, як і хлороформ, має наркотичну дію, у неводних розчинах використовується рідко, тільки в комбінації з іншими розчинниками.
- *Гліцерин (Glycerum)*. Безбарвна, схожа на сироп, прозора, гігроскопічна рідина, солодка на смак, нейтральної реакції. Розчиняється у воді, спирті та в суміші спирту й ефіру, але не розчиняється в ефірі, хлороформі та жирних оліях. Гліцеринові розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію розчинених речовин. У фармацевтичній практиці використовують не абсолютний гліцерин, як і спирт етиловий, а розведений водою, із вмістом гліцерину 86-90 % і густиною 1, 225-1,235, тобто із вмістом води 12-15 %. Це пов'язано з тим, що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразливі властивості.

Жирні олії (Olea pinguis). Являють собою суміші естерів гліцерину і вищих жирних кислот. Зовні це - прозорі або ледь забарвлені маслянисті рідини без; запаху або зі слабким: характерним запахом. У медичній практиці використовують олії, отримані тільки методом холодного пресування. Як і всі жири, рослинні олії не змішуються з водою, малорозчинні в спирті етиловому, але легко - в ефірі та хлороформі. Для приготування лікарських препаратів найчастіше використовують мигдалеву, персикову, маслинову, соняшникову та інші олії. Якість їх регламентована відповідними фармакопейними статтями за певними показниками: в'язкістю, числом омилення, ефірними числами тощо. Як біологічно нешкідливі та фармакологічно індиферентні, рослинні олії мають невисоку хімічну стабільність. Наявність в їх складі ненасичених жирних кислот є причиною згіркнення. При цьому в результаті окиснення й гідролізу жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші продукти. Олії набувають неприємного смаку і запаху. Світло, кисень повітря, вологата різні мікроорганізми підсилюють ці процеси. Зберігають жирні олії в добре закупорених і наповнених доверху ємностях у прохолодному захищеному від світла місці.

Масло вазелінове (Oleum Vaselini). Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і запаху, є сумішшю насичених вуглеводнів $C_{10}H_{22}$ - $C_{15}H_{32}$. Змішується у будь-яких співвідношеннях з ефіром, хлороформом, бензином, оліями, крім рицинової, не розчиняється у воді й спирті. За розчинювальною активністю його можна порівняти з рослинними оліями. Масло вазелінове не всмоктується шкірою і слизовими оболонками, зменшує резорбцію лікарських речовин. Вадкою слід вважати те, що при нанесенні на шкіру воно значною мірою перешкоджає її газо - і теплообміну. З цієї причини, а також через обмежену розчинювальну здатність використовується рідше,

ніж рослинні олії. Більше застосування знаходить у технології м'яких лікарських форм. Зберігати масло вазелінове слід у закритих ємностях в захищеному від світла місці.

Димексид (Dimexidum) - диметилсульфоксид. Сіркоорганічна сполука, похідна сульфату діоксиду. У фармацевтичну практику ввійшов порівняно недавно, у нашій країні синтезований у 1966 р. Безбарвна, прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом, дуже гігроскопічні. Змішується у всіх співвідношеннях із водою, спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром, рициновою олією. Є розчинником лікарських речовин різної хімічної природи. У димексиді легко розчиняються лікарські речовини різної хімічної природи. Мабуть, це обумовлено високою полярністю димексиду (діелектрична проникність 49,0 при 25 °С), а також здатністю утворювати асоціати, сполуки включень (адукти) та іншими властивостями. Цікавість до цього розчинника пов'язана не тільки з його високою розчинюючою здатністю, але і властивістю швидко проникати через ушкоджені тканини, проводячи із собою лікарські речовини. Крім того, димексид має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дії, а також антимікробну активність. Ці властивості димексиду, поряд з його біологічною нешкідливістю, дозволяють передбачати ширше його застосування в технології різних лікарських форм (емульсій, лініментів, мазей), а також вести мову про можливість зниження доз лікарських речовин у розчинах, приготовлених на димексиді. Зберігають димексид у щільно закритих банках у захищеному від світла місці.

Етиловий спирт і його водні розчини застосовують для розчинення багатьох лікарських речовин (органічних кислот, основ алкалоїдів, ефірних олій, йоду, камфори, резорцину, ментолу, перекису водню й ін. речовин).

Етиловий спирт може застосовуватися і як власне лікарський засіб для зовнішнього застосування (як дезинфікуючий, подразнюючий, освіжаючий засіб, длякомпресів і т.п.).

Препарати, що містять у водному або водно-спиртовому розчині ефірні масла, називаються ароматними водами.

Ароматні води (Aquae aromaticae) - прозорі рідини, з специфічним запахом ефірної олії, що входить до їх складу. Лікувальна дія ароматних вод виявляється лише у деяких з них, а в основному вони призначені для виправлення смаку і запаху ліків знеприємними органолептичними властивостями. Ароматичні води прозорі, злегка опалесціють і мають запах речовин, які входять до їх складу. Ароматичні води при зберіганні нестійкі. Їх використовують для виправлення смаку або запаху лікарських препаратів, до складу яких входять речовини з неприємними органолептичними властивостями. Деякі ароматичні води мають лікувальні властивості завдяки антисептичній дії або здатності підвищувати секреторну й моторну активність шлунка.

Методи отримання ароматних вод

Отримання ароматних вод здійснюється двома способами: перегонкою ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою або розчиненням у воді ефірних масел. Якість одержуваних за допомогою цих методів продуктів не рівноцінно, так як при перегонці в ароматну воду переходить весь комплекс летких ароматичних речовин, типових для даної рослини, а при цьому ароматна вода, яка отримана з ефірного масла рослини буде позбавлена його легко розчинних у воді компонентів, що

пішли з відгонкою води (конденсат).

Ароматні води, одержувані перегонкою ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою

Спосіб отримання ароматних вод перегонкою з водяною парою принципово нічим не відрізняється від способу отримання ефірних масел за методом перегонки з водяною парою. Різниця полягає лише в тому, що в разі приготування ароматних вод процес перегонки ведуть з таким розрахунком, щоб ефірне масло після конденсації його парів повністю розчинилося в певній кількості водного відгону. З метою підвищення концентрації ефірної олії в ароматній воді, а також для стабілізації препарату часто додають спирт (до 20%), домішуючи його до відгону до приймального (гіркоминдальна вода) або вводячи його в суміш, якою замочують сировину перед перегонкою (коріандрова вода). З огляду на однотипності виробничих процесів однакові і теоретичні основи, на яких вони базуються.

Ароматичні води є офіційною лікарською формою. До них належать води: гірко мигдалю (*Aqua Amygdalarum amararum*), м'яти перцевої (*Aqua Menthae piperitae*), шипшини коричнеї (*Aqua Rosae cinnamomeae*), вода кропу (*Aqua Foeniculi*). Ароматичні води виписують у мікстурах.

Aqua amygdalarum amararum, гірка мигдальний вода - прозора або злегка каламутна рідина характерного запаху, що містить 0,1% ціаністого водню. Сировиною для отримання цієї ароматної води служать насіння гірко мигдалю. Насіння не містять ефірного масла у вільному стані: воно знаходиться в пов'язаній формі, у формі глюкозиду амігдалина. З цієї причини перегонці має передувати розщеплення амігдаліну, яке в певних умовах (в присутності води при кімнатній температурі) відбувається під впливом що знаходиться в насінні ферменту емульсин. Призначається всередину дітям (рідко) в краплях і мікстуру як беззаспокійливий, часто в комбінації з іншими заспокійливими засобами. На прийом призначається стільки крапель, скільки дитині років; дітям до 1 року не призначається.

Насіння гірко мигдалю багаті жирним маслом (до 50%), що представляє цінність як медичний і харчовий продукт. Тому воду гірко мигдалю отримують з знежирених насіння, з їх макухи. Для отримання горькоминдального води 12 частин крупно подрібненої макухи насіння гірко мигдалю поміщають в перегінний куб, заливають 20 частинами води, ретельно перемішують і в закритому кубі настоюють протягом 12 годин при кімнатній температурі. При цьому амігдалін і емульсин як речовини, розчинні у воді, витягуються нею. Одночасно протікає гідроліз амігдаліну. Перегінна установка повинна бути ретельно зібрана і не мати зазорів в місцях з'єднань окремих частин. Трубка холодильника повинна бути занурена в спирт, який в кількості 3 частин наливають в приймач. Завдяки цьому попереджається втрата ціаністого водню (і потрапляння його в навколишнє повітря). Крім того, при перегонці спирт сприятиме кращому розчиненню бензальдегіду і бензальдегідціангідрину і одночасно перешкоджати гідролізу ціаністого водню.

Після закінчення терміну настоювання починають перегонку, пропускаючи через суміш гострий пар. Нагрівання проводять спочатку повільно, поступово посилюючи приплив пара. Коли в приймальнику буде зібрано 12 частин відгону (разом зі спиртом), підставляють новий приймач, в який збирають додатково ще 3 частини відгону. Потім в обох відгонах визначають зміст ціаністого водню і в разі, якщо в основному відгоні зміст його буде перевищувати 0,1%, відгін розбавляють з

розрахунку другим відгоном, до якого потрібно додати відповідну кількість спирту. Гіркоміндалевоа вода є безбарвною, майже прозору рідину з характерним запахом гіркого мигдалю. Щільність не більше 0,960. Містить спирт в кількості 20 - 22%. Зміст ціаністого водню має бути в межах 0,09 - 0,11%, в тому числі на частку вільного ціаністого водню має припадати не більше 0,02%.

Застосовується як болезаспокійливий засіб, заспокійливого нервову систему, знижує температуру і послабляє гарячкові явища.

Ароматні води, одержувані шляхом розчиненням у воді ефірних масел

Ароматні води цієї групи отримують розтиранням в ступці 1 частини ефірного масла з 10 частинами тальку, після чого отриману масу переносять в скляний балон і сильно збовтують з водою, підігрітою до 50 - 60 ° С. Якщо шкіра, частинки тальку обволікаються плівкою ефірного масла, завдяки чому дуже сильно збільшується поверхню масляної фази. Ця обставина, а також застосування підігрітої води сприяють швидшому і повного розчинення ефірної олії в воді. Остиглу рідину фільтрують через паперовий фільтр, попередньо змочений водою (через такий фільтр не проходять нерозчинні крапельки масла).

Методом змішування отримують ароматні води: м'ятну «Aqua Menthae piperitae» і кропна «Aqua Foeniculi».

Вода м'яту перцевої, м'ятна вода (Aqua Menthae piperitae) застосовується в мікстуру для поліпшення смаку, а також для полоскання рота. Одержують шляхом перегонки з водяним паром.

Раніше ароматні води отримували виключно перегонкою, другий спосіб став застосовуватися пізніше і завоював широке поширення як більш швидкий і простий. Однак рівнозначними отримані продукти вважати не можна через те, що при перегонці в воду переходить весь комплекс летких ароматних речовин, а при отриманні медичної води розчиненням ефірних масел, препарат позбавлений ряду компонентів лікарської рослинної сировини.

М'ятна і кропова ароматні води застосовуються в мікстуру як corrigens - menstruum. Кропова вода використовується, крім того, в дитячій лікувальній практиці при метеоризмі, а м'ятна вода - для полоскань.

Так, м'ятну і кропову води готують - 1:1000. Крім коригуючих властивостей всіх ароматних вод, кропова використовується також при метеоризмі, особливо в педіатрії, а рожеву застосовують, в основному, в косметології. Вода кропова має концентрацію 0,005% (масла фенхелевого 0,05г, води очищеної до 1 л); вода м'ятна - 0,044% (олії м'яту перцевої 0,44г, води очищеної до 1 л).

Готують ароматні води в асептичних умовах шляхом енергійного змішування зазначеної кількості ефірного масла з водою очищеної протягом 1 хвилини до розчинення.

Вода кропова і м'ятна в фасування по 200 мл зберігаються протягом 30 діб, а за 500 і 1000 мл протягом 15 діб.

Поява ароматних вод в каталозі лікарських засобів, очевидно, потрібно віднести до епохи Авіценни, для фармації якої особливо характерно широке застосування «нежнодействующих» і коригуючих речовин. У дійшли до нас творах придворних лікарів візантійських імператорів в 13 столітті також зустрічається опис деяких вод, одержуваних за допомогою перегонки лікарських рослин з водяними парами. До кінця 18 століття число таких препаратів було вже надмірно велике у всіх країнах.

Сьогодні номенклатура ароматних вод обмежена тільки м'ятною, укропної (фенхелевого), коріандрового і рожевої водами.

Виробництво медичних ароматних вод проводять двома способами:

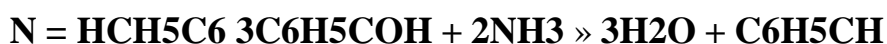
- перегонку ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою,
- розчинення у воді ефірних масел.

Технологія отримання ароматних вод включає наступні стадії:

- *переганні ароматні води*: підготовка виробництва, підготовка сировини, перегонка, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту;
- *прості ароматні води*: підготовка виробництва, підготовка сировини, розчинення, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту.

Технологічний процес отримання гірко-мигдалевої води є найбільш складним, оскільки передбачає стадію розщеплювання глікозиду амігдаліну, яке відбувається під впливом ферменту емульсину, що знаходиться в насінні.

При неправильному зберіганні гірко-мигдалевої води в результаті різних хімічних перетворень в препараті може з'являтися амоніак, який спричиняє утворення ціаністого амонію, а також бензгідрамід:



В результаті полімеризації бензальдегіду утворюється бензоїн:



Окрім цього, бензальдегід, окислюючись киснем повітря, перетворюється на бензойну кислоту:



В результаті появи домішок гірко-мигдалева вода набуває стороннього запаху, стає каламутною, в ній зменшується зміст ціаністого водню, утворюються кристали (бензоїн).

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку за ДФУ.

3.1. Зміст завдання заняття:

Завдання 1: Дайте визначення поняттю «розчини», опишіть види та зазначте приготування водних фармацевтичних розчинів.

Завдання 2: Опишіть види неводних розчинів за даним принципом:

Вид розчину	Характеристика
Гліцеринові	

Олійні	
Ароматні води	
Спиртові розчини	
Допоміжна речовина	
1. Розчинники	
2. Загусники	
3. Регулятори рН	
4. Коригенти	
5. Барвники	
6. Ароматизатори	
7. Підсоложувачі	

Завдання 4: Дайте визначення поняттю «розчини для ін'єкцій», охарактеризуйте чим вони відрізняються від простих розчинів.

Завдання 5: Назвіть відомі розчинники, які використовуються в технології приготування розчинів для ін'єкцій. Охарактеризуйте основні вимоги, які пред'являються до них.

Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

Головне призначення сиропів – виправлення смаку лікарських речовин. Сиропи широко застосовують у педіатричній практиці. Вони є незамінними компонентами мікстур (corrigens). Усі сиропи є офіційними. Випускаючи їх, зазначають лише назву і загальну кількість. Сиропи додають до мікстур у кількості 5-20 % від

загального об'єму.

В якості **розчинників** у складі сиропів використовують переважно воду очищену та спирт етиловий. Якщо аналізувати групу муколітиків у формі сиропів, то тільки три препарати у своєму складі містить етанол - це Амброксол. Також популярним розчинником для нерозчинних речовин у воді є пропіленгліколь, він входить до складу Амброксолу, Амбробене, Мілістану та інших.

Головними вимогами до ін'єкційних розчинів є: стерильність, чистота, стійкість, апірогенність, а в окремих випадках – ізотонічність. Залежно від стійкості лікарських речовин до температурних та інших впливів, використовують різні методи стерелізації. Основним керівним документом щодо створення асептичних умов є правила GMP Всесвітньої організації охорони здоров'я, країн ЄЕС, правила GMP України. Загальні вимоги GMP до виробництва стерильної продукції передбачають наявність на підприємстві чистих зон, доступ персоналу, надходження матеріалів і обладнання яких має відбуватися через повітряні шлюзи.

Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. Який з перерахованих сиропів використовують як засіб, що покращує смаковіякості основних діючих речовин лікарських препаратів?

- A. сироп з ревеню;
- B. алтейний сироп;
- C. цукровий сироп;
- D. сироп кореня солодки;
- E. сироп шипшини.

2. Вкажіть, який тип мішалок варто використовувати для приготування цукрового сиропу:

- A. якірні;
- B. пропелерні;
- C. турбінні;
- D. пневматичні;
- E. циркуляційні.

3. З метою запобігання пригорання, інверсії і карамелізації приготування цукрового сиропу проводять:

- A. з додаванням кислоти лимонної;
- B. у реакторах з паровою сорочкою і якірною мішалкою;
- C. у 60-64% концентрації;
- D. шляхом розчинення в киплячій воді;
- E. з використанням цукру рафінаду.

4. Цукровий сироп фільтрують в гарячому стані з метою:

- A. видалення надлишку вологи;
- B. запобігання мікробної контамінації;
- C. запобігання кристалізації цукру;
- D. прискорення процесу фільтрації.
- E. запобігання карамелізації.

5. Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми?

- A. внаслідок низького рН;
- B. внаслідок високого рН;
- C. завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікрокліткою;
- D. тільки завдяки введенню консервантів;
осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікроклітці

1. *Сиропи, що не містять діючих речовин використовується у промисловому виробництві в якості:*

- A. коригуючих речовин, як склеюючі та загущуючі;
- B. як основа для приготування неводних лікарських форм;
- C. як емульгатори;
- D. як розчинники для приготування рідких лікарських форм;
- E. як стабілізатори.

2. *В склад простого цукрового сиропу входять:*

- A. 65 частин цукру 33 частини води та 2 частини 90 % спирту;
- B. 73 частини цукру 22 частини води та 5 частин 90 % спирту;
- C. 50 частини цукру та 50 частин води;
- D. 64 частини цукру та 36 частин води;
- E. 45 частини цукру та 55 частин води.

3. *На фармацевтичному підприємстві готують розчин, який складається з 12 ч. рідкого екстракту чебрецю і 1 ч. натрію броміду в суміші з 82 ч. цукрового сиропу та 5 ч. 96% спирту. Вкажіть назву препарату:*

- A. холосас;
- B. амброксол;
- C. пертусин;
- D. фламін;
- E. адонізид.

4. *Одна з операцій технологічного процесу одержання розчинів для ін'єкцій є фільтрування розчинів. Які фільтри використовують для стерильної фільтрації?*

- A. фільтр-грибок;
- B. нутч-фільтри;
- C. фільтр ХНІХФІ;
- D. друк-фільтри;
- E. фільтр-свічки;

5. *Одним з показників перевірки якості готових ампул є відсутність залишкових напруг у склі. Вкажіть яка операція зі стадії «Підготовка ампул до наповнення» усуває даний недолік:*

- A. миття ампул;
- B. відкриття капілярів;
- C. відпал ампул;
- D. сушіння ампул;
- E. стерилізація ампул.

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

- A. світлочутливих;
- B. вузьких;
- C. термостійких;

- D. гідролітично нестійких;
- E. легкоокислюваних.

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

- A. за допомогою мильного розчину;
- B. за допомогою метиленового синього;
- C. за допомогою ультразвуку;
- D. за допомогою метилового оранжевого;
- E. за допомогою проточного методу;

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

- A. друк-фільтр;
- B. мембранні і глибинні фільтри;
- C. нутч-фільтр;
- D. фільтр ХНІХФІ;
- E. рамний фільтр-прес.

8. Назвіть фільтри, які використовуються для стерильної фільтрації розчинів для ін'єкцій.

- A. фільтр ХНІХФІ;
- B. фільтр «грибок»;
- C. фільтри фірми «Мілліпор», «Владіпор»;
- D. Фільтри ГІКІ з розміром пір 4,5-7 мкм;
- E. скляні фільтри з розміром пор 1,5-3 мкм.

9. виготовлення ін'єкційних розчинів?

- A. для створення буферної системи;
- B. з метою очищення деяких ін'єкційних розчинів;
- C. як антиоксидант;
- D. для збільшення хімічної стійкості ампульного скла;
- E. для зняття залишкової напруги в ампулах .

10. Лабораторний контроль якості ін'єкційних лікарських форм, очних крапель полягає у перевірці на:

- A. загальний об'єм препарату, відсоток виходу вмісту упаковки, тотожність, рН;
- B. тотожність, відсутність механічних включень, однорідність, герметичність упаковки;
- C. маса вмісту упаковки, важкі метали, рН, тотожність, питома вага;
- D. тотожність, корисність, прозорість, рН, номінальний об'єм, відсутність механічних включень;
- E. середній об'єм, відхилення від нього, відсутність механічних включень, однорідність.

11. Яка із стадій є останньою при виготовленні ін'єкційних розчинів?

- A. якісний контроль;
- B. стерилізація;

- C. фільтрування;
- D. маркування;
- E. кількісний контроль.

12. Яка марка скла повинна використовуватися для виготовлення ампул для розчинуціанкобаламіна 0,01 %:

- A. нейтральне (НС-2);;
- B. світлозахисне нейтральне (СНС-1)
- C. нейтральне (НС-1);
- D. нейтральне (НС-2А);
- E. безборне (АБ-1).

13. Який із зазначених методів наповнення ампул ін'єкційними розчинами дозволяєберегти капіляри від забруднень їх густими і в'язкими розчинами?

- A. продавлювання розчину;
- B. вакуумний;
- C. турбо-вакуумний;
- D. пароконденсаційний;
- E. шприцевий.

14. Для видалення домішок з ін'єкційного розчину глюкози проводять спеціальнеочищення за допомогою таких речовин:

- A. адсорбцією домішок на вугіллі активованому;
- B. додаванням гідроокису кальцію з наступною фільтрацією;
- C. додаванням кислоти хлористоводневої з наступною адсорбцією на вугіллі активованому;
- D. попереднє опрацювання вугіллям активованим із наступною стабілізацієюхлористоводневою кислотою;
- E. додаванням оксиду заліза з наступною абсорбцією домішок на вугілліактивованому.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття:

«Рідинна хроматографія. Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів»

Список рекомендованої літератури: Основна:

1. Аналітична хімія. Якісний аналіз неорганічних та органічних речовин: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / М.В. Шевряков, Г.О.Рябініна, С.М. Іванищук, М.В. Повстяний. – Херсон: Олді-плюс, 2017. – 516 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 416 с.
4. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Мікробіологія з основами імунології: Підручник для студ. мед. ЗВО, фармацевтів та провізорів. — 2-ге вид., перероб. і доп. Рекомендовано вченою радоюЛвів. НМУ / За ред. В.В. Данилейченка, Й.М. Федечка. - К., 2019. - 376 с.

Додаткова література:

1. Ал Нукарі Абдулкарим, О. С. Кошелєв, О. Л. Дроздов / Оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43
2. Аналітична хімія. Якісний аналіз: Навчально-методичний посібник / Т.Д. Рева, О.М. Чхало, Г.М. Зайцева та ін. – К.: «Медицина», 2017. – 280 с.
3. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.

Практичне заняття №3

Тема : Рідинна хроматографія. Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів. Доклінічні випробування лікарських засобів. Вибір методів оцінки. Основні фази клінічних випробувань нових лікарських засобів.- 2 год.

Мета: ознайомитися з особливостями методу рідинної хроматографії, розширити знання про сучасні методи мікробіологічного контролю лікарських засобів. Орієнтуватися в сучасних етапах мікробіологічного контролю лікарських засобів. ознайомитися з основними методами мікробіологічного контролю лікарських засобів, розширити свої знання мікробіологічної чистоті лікарських засобів, узагальнити знання про поняття стерильності і асептичності при виготовленні лікарських засобів ознайомитися з поняттям та документацію доклінічної розробки лікарських засобів, сформувані теоретичні знання в основних принципах доклінічних досліджень, познайомитися з біотичними нормами проведення доклінічних досліджень. ознайомитися з особливостями проведення клінічних випробувань в різних країнах, а також в Україні, орієнтуватися в основні термінах, поняттях та документації клінічної розробки ЛЗ, ознайомитися з основними видами та фазами, а також з біотичними нормами проведення клінічних випробувань.

Основні поняття: антитіла, Високоєфективна рідинна хроматографія, домішки в лікарських препаратах, мікробна контамінація, рідинна хроматографія. апірогенність, асептика, асептичні лікарські форми, деконтамінація (знезараження), ендотоксини, нестерильні лікарські засоби, пірогени або пірогенні речовини, стерильність, стерильні (безмікробні) лікарські форми. Відповідальний виконавець, доклінічні дослідження лікарських засобів, місце випробування, служба контролю якості, тест-система. досліджуваний лікарський засіб, інформована згода, лікарський засіб, клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу, протокол клінічного випробування.

Обладнання: фільтри, чашки Петрі, пробірки, стерильні циліндри, стерилізатори, автоклав, хроматограф, флуориметричний, оптичний та фотометричний детектори, колба, чашки Петрі, аналізатор ІФА, фотометричний лабораторний посуд

тощо. Клініки-стаціонари з обладнанням, наявність лікарів і медичного персоналу, пацієнти-добровольці, пацієнти-хворі з захворюваннями.

План :

- Поняття про рідинну хроматографію в контролі якості лікарських препаратів.
- Про визначення домішок органічних речовин з використанням хроматографії.
- Характеристику окремих блоків і модулів рідинних хроматографів.
 - Характеристику найпоширеніших оптичних детекторів рідинних хроматографів: фотометричного і рефрактометричного.
- Характеристику мікробіологічного контролю лікарських засобів.
- Поняття біотестування. Основні етапи біотестування ТТГ.
- Методи стандартизації ферментних препаратів.
 - Характеристика впливу мікроорганізмів на якість лікарських засобів.
 - Характеристика понять мікробна чистота та стерильність. Дослідження на стерильність. Характеристика основних поживних середовищ.
 - Дослідження на мікробіологічну чистоту. Кількісне визначення мікроорганізмів. Характеристика антимікробіологічної активності антибіотиків методом в агар.
- Мікрофлора готових лікарських форм. Мікрофлору нестерильних лікарських форм. Шляхи підвищення мікробної чистоти нестерильних ЛЗ. Стерильні і асептичні лікарські форми.

Основні завдання :

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних процесів рідинної хроматографії, дізнатися про методи мікробіологічного контролю лікарських засобів.
- апірогенність, асептика, асептичні лікарські форми, деконтамінація (знезараження), ендотоксини, нестерильні лікарські засоби, пірогени або пірогенні речовини, стерильність, стерильні (безмікробні) лікарські форми.

Обладнання: фільтри, чашки Петрі, пробірки, стерильні циліндри, стерилізатори, автоклав, приміщення лабораторії, біологічні системи, лабораторні тварини (щурі або миші) або альтернативні системами *in vitro*, лабораторне устаткування для роботи с тваринами, клініки-стаціонари з обладнанням, наявність лікарів і медичного персоналу, пацієнти-добровольці, пацієнти-хворі з захворюваннями.

II. Питання для перевірки базових знань :

1. В чому основна сутність рідинної хроматографії в контролі якості лікарських препаратів?
2. За якими правилами проходить визначення домішок органічних речовин з використанням хроматографії?
3. Охарактеризуйте окремі блоки та модулі рідинних хроматографів.
4. Охарактеризуйте найпоширеніші оптичні детектори рідинних хроматографів: фотометричного і рефрактометричного.
5. В чому полягає сутність мікробіологічного контролю лікарських засобів?

6. Охарактеризуйте поняття «біотестування». Назвіть основні етапи біотестування ТТГ.
7. Дайте характеристику впливу мікроорганізмів на якість лікарських засобів.
8. Які поживні середовища вам відомі? З якою метою їх використовують?
9. Дайте коротку характеристику поняттю «стерильність».
10. Які дослідження на стерильність вам відомі?
11. Як Ви розумієте поняття Доклінічні дослідження лікарських засобів? В чому полягає суть доклінічних досліджень ЛЗ?
12. Що таке Належна лабораторна практика? Назвіть основні вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.
13. Назвіть загальні положення, основні терміни, поняття та основна документація доклінічних досліджень лікарських засобів.
14. Як ви розумієте поняття «клінічні дослідження»? Назвіть основні документи клінічного випробування: протокол клінічного випробування та інформаційна згода.
15. Охарактеризуйте основні види клінічних випробувань.
16. Які фази клінічних досліджень вам відомі. Охарактеризуйте їх. Яка фаза клінічних досліджень найчастіше проводиться в Україні?
17. Особливості проведення клінічних досліджень в Україні.
18. Які переваги участі в клінічних дослідженнях?
19. Охарактеризуйте основні поняття, які використовуються в клінічних випробуваннях лікарських засобів.

В даний час в світі використовується велика кількість лікарських препаратів, у зв'язку з цим, найважливіше завдання фармацевтичної хімії - надійний і точний (якісний, кількісний) аналіз речовин, що входять до складу препаратів. Одним із способів встановлення якісного і кількісного складу лікарського препарату є хроматографічні методи аналізу, які дозволяють також розділяти складні суміші, а саме рідинна хроматографія.

Питання контролю якості та стандартизації лікарських засобів підсилюють свою актуальність в даний час у зв'язку із загальним збільшенням числа зареєстрованих лікарських засобів, що надходять, як правило, від різних виробників.

Рідинна хроматографія - це фізико-хімічний процес, суть якого полягає у відмінності швидкостей переміщення компонентів суміші рухомою і нерухомою фазами зв'язку з відмінними силами адсорбції, сил Ван-дер-ваальса, динаміки процесів сорбції і десорбції в системі.

Залежно від того, яку нерухому фазу використовують, існують такі варіанти РХ: **рідинно-рідинна хроматографія (РРХ)** – нерухома фаза - рідина (розподільча хроматографія), і **рідинно-твердофазна (РТФ)** або **рідинно-адсорбційна хроматографія (РАХ)** – нерухома фаза тут є твердим адсорбентом.

Хроматографія була відкрита М.С. Цветом в 1903 р у вигляді колон очного рідинно-адсорбційної методу. У цьому методі використовувалися адсорбенти з розміром зерен більше 50-100 мкм, елюент (розчинник) проходив через колонку самопливом за рахунок сили тяжіння, проточних детекторів не було.

Поділ відбувалося повільно, протягом декількох годин, і в такому режимі рідинна

хроматографія не могла бути використана для аналітичних цілей. У 1965- 1970 рр. зусилля фахівців в різних країнах були спрямовані на створення експресною рідинної хроматографії. Було ясно, що для збільшення швидкості поділу потрібно скоротити шляхи зовнішньої і внутрішньої дифузії. Цього можна було досягти за рахунок зменшення діаметра зерен адсорбентів. Заповнення колонок дрібними зернами (5-10 мкм) створювало великий вхідний тиск, що вимагало застосування насосів високого тиску. Так з'явилася рідинна хроматографія високого тиску.

При переході до адсорбенту дрібної фракції сильно зросла ефективність колонок, тому сучасну експресну аналітичну рідинну хроматографію назвали високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) (рис.1.). Розробка жорстких адсорбентів дрібного зернення (5 або 10 мкм), створення насосів високого тиску (понад 200 атм.) і проточних детекторів - все це забезпечило високі характеристики ВЕРХ. Час од часу поділу вона не поступалася газової хроматографії, а по областях застосування значно її перевершила.

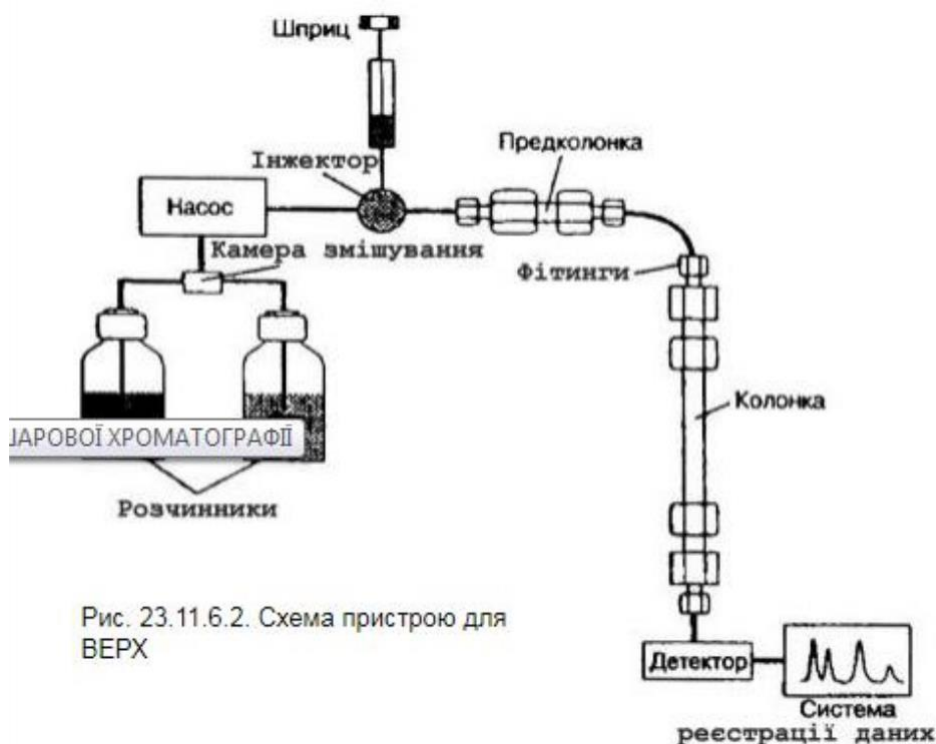


Рис.1. Схема пристрою для ВЕРХ.

ВЕРХ дуже широко застосовується для розділення і визначення самих різноманітних речовин: оптично-активних сполук, білків, нуклеїнових і амінокислот, полісахаридів, барвників, вибухових речовин, біологічних об'єктів, лікарських препаратів і т.д. Метод використовують для проведення профільного хроматографічного аналізу медичнобіологічних об'єктів у випадку їх патологічних відхилень від норми.

Високоефективна рідинна хроматографія (рідинна хроматографія управління дослідом, аналізом, обробкою інформації, та оформлення кінцевих результатів повністю автоматизовані;

- робоча температура термостатування лежить між температурою замерзання і кипіння рухомої фази (частіше в межах 20 – 50 °С).

В даний час РХ займає провідні позиції серед інших методів хроматографії як за обсягом продукції, що випускається апаратури (понад 40000 хроматографів в рік на суму понад 2 млрд. дол.), так і за кількістю публікацій (5-6 тис. Публікацій в рік). Сучасна РХ реалізована в різних варіантах. Ці варіанти дозволяють розділяти різні суміші молекул (включаючи суміші всіх типів ізомерів); макромолекули синтетичних і біополімерів (включаючи віруси і молекули з масами до декількох мільйонів); іони і стійкі радикали. Велика роль РХ і в таких життєво важливих областях науки і виробництва, як біологія, біотехнологія, харчова промисловість, медицина, фармацевтика, судово-медична експертиза, контроль за забрудненням навколишнього середовища та ін. РХ зіграла одну з основних ролей в розшифровці генома людини, в останні роки успішно вирішує завдання протеоміки.

З 70-х років ХХ ст. активно розвивається рідинна хроматографія високого тиску, *швидкісна рідинна хроматографія*. Ці нові методи отримали загальну назву високоефективної рідинної хроматографії (РХ). У варіанті РХ можна зреалізувати майже всі механізми розділення, які застосовують у хроматографії – адсорбцію, розподіл, йонний обмін тощо.

Головна перевага РХ перед газовою – можливість розділення за нижчих температур, що дає змогу розділяти термічно нестійкі сполуки (наприклад, білки, якіне випаровуються без руйнування).

У класичному варіанті рідинної колоночної хроматографії через колонку у вигляді скляної трубки діаметром 0-5 мм і довжиною 20–100 см, заповнену нерухомою фазою, пропускають елюент (рухома фаза), який рухається під дією сили тяжіння. Пробу розташовують у верхній частині колонки і через певні проміжки часу відбирають для аналізу фракції елюенту. Головна незручність при такому методі - мала швидкість. З метою її збільшення почали застосовувати насадки, а потім – нагнітаючі насоси або газ високого тиску.

Домішки в лікарських препаратах – це небажані хімічні речовини, які містяться в фармацевтичних субстанціях, а також які утворюються під час приготування лікарської форми чи в процесі зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів або готових медичних препаратів. Аналіз профілю домішок (тобто ідентифікація, а також кількісне визначення домішок в лікарських препаратах), зараз все більше звертає увагу контролюючих організацій. В остатніх виданнях провідних фармакопей різних країн, таких як Європейська фармакопея (ЄР), Британська високого

тиску) - це метод колоночної хроматографії, в якому рухомою фазою служить рідина, що рухається через хроматографічну колонку, заповнену нерухомою фазою (сорбентом). Колонки для високоефективної рідинної хроматографії характеризуються високим гідравлічним опором на вході.

Метод ВЕРХ має ряд переваг над іншими методами хроматографії:

- швидкість проведення аналізу перевищує більшість інших існуючих методів;
- колонки з сорбентом для ВЕРХ багаторазового використання і не потребують відновлення чи регенерації;
- відтворюваність результатів різних проб дуже висока;

фармакопея (ВР), Фармакопея Сполучених штатів Америки (USP) та інші, спостерігається тенденція до поширення номенклатури і кількісному уточненню допустимих меж домішок, присутніх в фармацевтичних субстанціях та готових лікарських формах.

Наявність різних домішок, вододіючих небажаним фармакологічною та токсикологічною дією, може стати причиною безпеки прийому лікарських препаратів, і по дії може бути сильніше позитивного ефекту від прийому ліків. Крім того, домішки можуть заважати проявленню фармацевтичних властивостей лікарської речовини.

До сучасних вимог нижня межа реєструємих органічних домішок в фармацевтичних препаратах складає від 0,05 до 0,1 %, в залежності від препарату. Домішки з концентрацією вище цього рівня мають бути ідентифіковані. Визначення домішок на більш низькому рівні (10^{-3} % та нижче) потребується лише в ряді випадків, однак все більш актуальним становиться зниження меж виявлення у зв'язку з накопиченням інформації про небажаний вплив домішок, які присутні в фармацевтичних препаратах навіть на рівні 10^{-4} – 10^{-1} %.

Зараз органічні домішки визначають, як правило, хроматографічними методами, з яких високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) застосовується в більшості випадків при визначенні середньо- та мало летучих речовин. Межа виявлення в стандартних фармакопейних методиках складає 10^{-2} – 10^{-1} %. Для оцінки складу домішок в лікарських препаратах методом ВЕРХ використовується півкількісний та кількісний методи. *Півкількісний метод* – це відносна оцінка забруднення препарату, тобто сума всіх піків (виключаючи пік розчинника) на хроматографі приймається на 100 % та обчислюється відсотковий склад основної речовини та сума відсотків домішок. Такий метод застосовується, якщо лікарський препарат складає тільки одну діючу речовину, та, якщо склад домішок регламентується до 0,1 %.

Кількісне виявлення проводиться в абсолютних одиницях і потребує наявності стандартних зразків. Офіційний стандартний зразок – фармакопейний стандарт (державний стандартний зразок – ДСЗ). Це особлива серія (партія) лікарської речовини, виготовленої певним чином. ДСЗ може бути виготовлений або незалежним синтезом, або з використанням додаткової очистки одержуваної речовини. Достовірність високого ступеня чистоти встановлюється аналітичними тестами. Така речовина стає основою для створення робочого стандартного зразка (РСЗ), РСЗ – лікарська речовина встановленої якості та чистоти, одержуваної за допомогою основного стандарту та використана як стандартна речовина в аналізі певних серій, нових лікарських речовин та нових лікарських препаратів.

Для визначення лікарських домішок частіше всього використовують ВЕРХ Agilent серії 1200. Більш або менш стандартна конфігурація приладу для потреб фармакопейного аналізу включає в себе: градієнтний насос з можливістю

організації градієнту 2 або 4 розчинників, ручна або автоматична система вводу проби, термостат колонок, спектрофотометричний детектор УФ-видимої області спектру та комп'ютерної станції для контролю приладу, збору та обробки хроматографічних даних. В рідкісних випадках конфігурація може бути доповнена, або флуориметричним детектором, або рефрактометричним детектором. Всі необхідні модулі є в асортименті компанії «Agilent».

Обладнання для ВЕРХ застосовується для таких видів аналізу:

1. Розробка методів оцінки якості даних лікарських препаратів є складною задачею, яка може бути вирішена з застосуванням методів ВЕРХ, дозволяючи поєднувати стадії розділення, ідентифікації і кількісного визначення.
2. Передбачувана специфікація хроматографа:
 - Обладнання введення.
 - Насос (з легазатором).
 - Термостат.
 - Хроматографічна колонка.
 - Детектор.
 - Програмне забезпечення.
 - Система управління та контролю (комп'ютер).
 - Система пробопідготовки.
 - Генератор азота (для детектора світлорозсіюванню, мас-селективному детектору).

Допоміжні операції по розширенню можливостей обладнання:

Можливість дооснащення мас-селективним детектором, діодно-матричним детектором, рефрактометричним детектором, флуориметричним детектором, детектором по світлорозсіюванню, бінарним градієнтним насосом, автоподатчиком, колектором фракцій. Порядок підготовки приміщення для розміщення обладнання: 1) робоче місце має бути підготовлено з дотриманням усіх правил безпеки; 2) оператор має знаходитися на робочому місці в період проведення пуско-нагоджуючих робіт; 3) двері та проходи в приміщенні мають ширину не менше 92 см; 4) присутні столи для розміщення приладів; 5) температура приміщення підтримується в межах 16-30 °С; 6) підтримка вологості в межах 20-80%; 7) наявність вентиляційної системи; 8) достатня кількість розеток та щитків; 9) наявність всіх необхідних реагентів. Основана частини рідинного хроматографа - насос високого тиску, система введення проби, хроматографічна колонка, детектор, інтегратор і самописець (або спеціальна ЕОМ). Залежно від природи поділюваних речовин, їх концентрацій і складу елюента використовуються різні детектори; ультрафіолетовий зі змінною або постійною (зазвичай 254 нм) довжиною хвилі, рефрактометричний і флуориметричний, рідше - полум'яно-іонізаційний, інфрачервоний, полярографічний і інші. Максимальна чутливість детектора сильно залежить від природи аналізованих речовин і становить 10^{-2} - 10^3 г / см.

Насоси. Сучасні насоси для рідинної хроматографії є прецизійні пристрої, що

забезпечують постійну подачу розчинника в колонку і здатні створювати тиску до декількох десятків мегапаскалей. Продуктивність насосів знаходиться в діапазоні від 1 мкл / хв (мікроколоночна і капілярна хроматографія) до 25-100 мл / хв (препаративна хроматографія).

Робочий тиск в рідинної хроматографії є дуже важливим параметром, який обов'язково повинен контролюватися. Вимірювачі тиску встановлюють на виході насоса. У комплектних приладах і багатьох насосних системах в якості вимірників тиску використовують тензодатчики з цифровою індикацією показань. Вони мають високу точність і малий внутрішній обсяг, що дозволяє швидко замінювати розчинник в системі. Крім того, інформація про тиск, що передається у вигляді електричного сигналу, дає можливість реалізувати просту схему установки гранично допустимого діапазону тисків, при відхиленні від якого насос автоматично відключається.

Насоси мають задовольняти наступні потреби:

1) металеві деталі, які контактують з рухливою фазою, повинні бути вироблені з нержавіючої сталі, а ущільнення з високоінертних нерозчинних матеріалів.

2) Достатньо високий тиск. Необхідний робочий тиск визначається опором використовуваних колонок зі швидкістю потоку та може коливатися в широких межах.

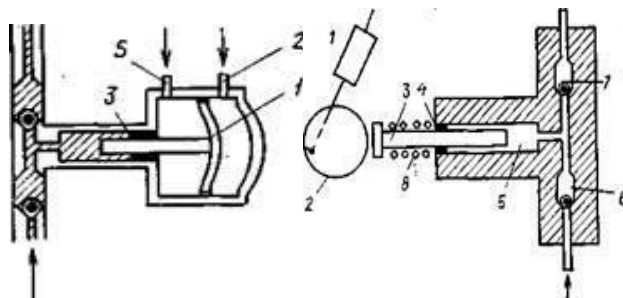
3) Висока стабільність швидкості потоку. Точність підтримки швидкості потоку визначає результаті якісного і кількісного аналізу. Нестабільність потоку не має перевищувати 0,5-1%. Крім того, дуже бажано, щоб насос не давав пульсації потоку і мав малий робочий об'єм для швидкої зміни розчинника в режимі градієнтного елюювання.

Всі насоси для ВЕРХ діляться на дві групи: постійної витрати і постійного тиску. Головними перевагами насосів постійного тиску є висока продуктивність і відсутність пульсації. Найбільш досконалою конструкцією насосів цього типу є насос з пневмопідсилювача, принциповий пристрій якого показано на рис 2. Поршень 1 великого діаметру, що приводиться в дію газом, що надходить по штуцера 2, пов'язаний з поршнем 3 меншого діаметра, який через систему клапанів 4 здійснює подачу рідини з резервуара в колонку. Для швидкого перенаповнення насоса зворотний хід поршня відбувається під дією тиску газу, що надходить через штуцер

5. Максимальний тиск, що розвивається таким насосом, залежить від ставлення площ поршнів і вхідного тиску газу. У відомому насосі фірми «Хаскела», використовуваному для упаковки колонок, воно досягає 100 МПа. Основний недолік насосів постійного тиску - зміна витрати рухомої фази при зміні опору системи. Опір колонки може підвищитися через забруднення вхідного фільтра, насадки або предколоночного фільтра. Воно змінюється зі зміною в'язкості розчинника, що відбувається при коливаннях температури і практично завжди спостерігається при градієнтному елюювання. Тому насоси даного типу поступово

виглядаються насосами постійної витрати (рис. 3) і застосовуються, головним чином, в препаративній хроматографії і для набивання колонок.

Рис. 2. Схема насоса постійного тиску 1 - поршень повітряного циліндра; 2, 5 -



штуцери подачі повітря; 3 - поршень насоса, 4 - клапани.

Рис. 3. Схема поршневого насоса постійної витрати: 1 - електродвигун; 2 - ексцентрик; 3 - поршень; 4 - ущільнення; 5 - циліндр; 6 - вхідний клапан; 7 - вихідний клапан; 8 - поворотна пружина

Насоси постійної витрати поділяються на дві основні групи: шприцеві і зворотно-поступальні. Шприцеві насоси, як випливає з їх назви, по конструкції представляють собою шприц досить великої місткості, в якому електродвигун через силову передачу переміщує поршень, який вичавлює розчинник з постійною швидкістю. Після проходження всього робочого об'єму шприца потік переривається для перенаповнення поршня. Через цього недоліку і складності виготовлення

ущільнень великого діаметра шприцеві насоси середньої продуктивності (до 5-10 мл / хв) практично вийшли з ужитку. Однак у зв'язку з швидким розвитком мікроколоночної хроматографії, в якій витрата рухомої фази порівняно невеликий, конструктори насосів знову повертаються до цієї системи, важливими достоїнствами якої є висока точність, безпульсаційна подача розчинника і відсутність клапанів.

Більшість сучасних насосів забезпечено показниками і обмежувачами нижнього і верхнього меж робочого тиску. Тиск в хроматографічній системі є виключно важливим параметром, і його необхідно контролювати. Для цієї мети зазвичай використовують показник тиску з проточними тензодатчиками. Обсяг датчиків дуже малий, тому не виникає труднощів при заміні розчинника в градієнтному елюювання. Обмежувачі тиску автоматично відключають насос при виході тиску з встановленого діапазону, що істотно підвищує безпеку роботи. Обмежувач верхньої межі також дуже корисний для запобігання псуванню колонок деякими сорбентами, які можуть зруйнуватися при перевищенні допустимого для них робочого тиску.

Інжектори для введення проби повинні забезпечувати введення проб від 0,1 мкл до декількох мілілітрів (відповідно в мікро- і препаративних колонках) з високою відтворюваністю при тисках до 30-50 МПа. Розмивання проби в інжекторі має бути мінімальним. Інжектори повинні працювати при підвищених температурах і в середовищі активних розчинників і реагентів, при цьому їх

ущільнення повинні бутимеханічно міцними. Було запропоновано велику кількість конструкцій інжекторів різних типів, багато з яких через складність виготовлення, і ненадійність роботи, високу вартість не набули широкого поширення. Розглянемо типи інжекторів, використовуваних у ВЕРХ.

Простим є інжектор із зупинкою потоку («стоп флоу», рис. 4). Він включає кран для перекривання потоку перед інжектором і трійник, до якого приєднані колонка, капіляр, що підводить розчинник, і заглушка (рис. 4). Коли треба ввести пробу, зупиняють насос, перекривають кран, відвертають заглушку, набирають пробу в мікрошприц, вводять голку до рупора у фільтр колонки, наносять пробу, виймають мікрошприц, заворачують заглушку, відкривають кран і включають насос. Потік розчинника вимиває пробу в колонку. Інжектор простий по конструкції, легко може бути виготовлений самостійно. Недоліки: багато ручних операцій при роботі, нестаціонарної потоку розчинника дає неправдивий пік і утрудняє точні кількісні виміри утримування, ефективності і інших параметрів. 1 - заглушка; 2 - корпус інжектора; 3 - колонка; 4 - кран для зупинки потоку; 5 - подання розчинника від насоса.

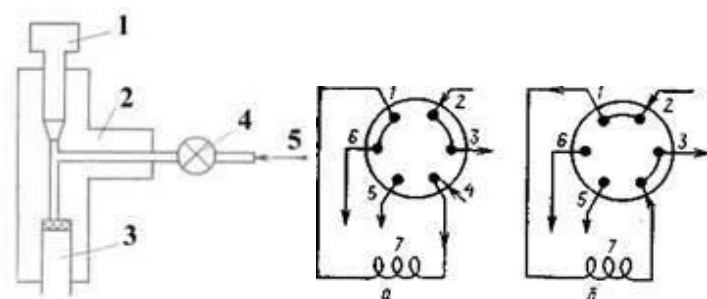


Рис. 4. Інжектор з зупинкою потоку розчинника: схема роботи петлевого інжектора : а -- заповнення петлі пробою; б -- введення проби на колонку

Детектори для ВЕРХ повинні фіксувати зміна будь-яких властивостей розчинника, що виходить з колонки, пов'язане з наявністю в ньому аналізованих речовин. Це може бути поставленні оптичних властивостей елюента (в ІЧ, УФ або видимій області), його показника заломлення, здатності флуоресцювати, електропровідності, здатності окислюватися або відновлюватися, діелектричної проникності і т.д.

Детектори для поділяються на селективні і універсальні. Селективні детектори здатні зафіксувати елюювання цікавлять дослідника речовин, що володіють специфічними властивостями, на тлі багатьох інших компонентів, таких властивостей не мають. Ці детектори (флуоресцентний, електрохімічний і ін.) Знаходять широке застосування в аналізі слідів лікарських препаратів в біологічних зразках, мікродомішки, біогенних амінів. Універсальні детектори повинні реагувати на елюювання будь-яких речовин незалежно від того, мають вони якимись особливими властивостями чи ні. Такі детектори знаходять широке застосування в органічній хімії, нафтохімії, фармацевтичній, хімічній, медичній промисловості, біологічних науках. Якими ж властивостями повинен володіти ідеальний детектор для ВЕРХ? Вінне повинен викликати розмивання зони піку, що виходить з колонки, і її розширення. Повинен мати високу чутливість і відгук на проходження речовини, який можна передбачити. Зразок не повинен розкладатися,

проходячи через детектор.

Сучасний рідинний хроматограф має два балони з елюентами і помпами кожний, мікропроцесор, який керує подачею елюентів, за певною програмою. Для забезпечення високої швидкості помпи створюють тиск до 40 МПа (до 400 атм). Пробу вводять інжектором у потік елюенту і після проходження колонки детектують проточним детектором, сигнал якого реєструє і обробляє мікро-ЕОМ.

Високий тиск, необхідний для просування рухомої фази вздовж колонки, забезпечують за допомогою керованої помпи, яка мусить нагнітати рідину зі сталою швидкістю, без пульсацій. Мікропроцесор, відповідно до умов аналізу, стежить за складом і швидкістю подачі елюенту, посилаючи сигнали до двигуна помпи.

Колонку, виготовлену із трубок з нержавіючої сталі, які мають внутрішній діаметр 2–6 мм і довжину 10–25 см, заповнюють частинками сорбенту розміром 3,5 або 10 мкм сферичної форми.

Детектори у рідинній хроматографії бувають декількох типів. Переважно це оптичні детектори (абсорбційні, люмінесцентні, рефрактометричні), інші - електрохімічні детектори (потенціометричні, амперометричні, кондуктометричні тощо), газові, транспортні. Основний вузол оптичного детектора - високочутливий спектрофотометр, який дає змогу детектувати сполуки концентрації до 10^{-10} , які поглинають світло в ультрафіолетовій і видимій частинах спектра (190-800 нм) з реєстрацією спектру протягом 0,01-0,05 °С.

При детектуванні електроактивних компонентів проби є сенс використовувати електрохімічні детектори. Наприклад, при аналізі сполук, здатних до окиснення і відновлення, можна використати як детектор мініатюрний полярограф.

Найпоширенішими оптичними детекторами рідинних хроматографів є фотометричні і рефрактометричні.

Принцип дії фотометричних детекторів (рис. 5) ґрунтується на вимірюванні світлопоглинання в ультрафіолетовій або у видимій ділянках спектра.

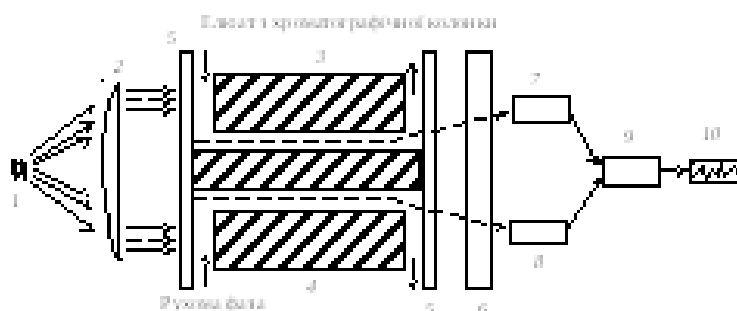


Рис. 5. Принципова схема фотометричного детектора:
1 – джерело світла; 2 – конденсор; 3, 4 – кювети; 5 – фільтр;
6 – оптичний фільтр; 7, 8 – фотодетектори; 9 – детектор; 10 – світлодіод.

Рис. 6 Принцип дії фотометричного детектора.

Світловий потік від джерела світла 1 через конденсорну лінзу 2 спрямовують у кювети вимірювання 3 і порівняння 4. Кюветами слугують вузькі канали, висвердлені у блоці з нержавіючої сталі або тефлону. Діаметр каналів 1 мм. Конструкція передбачає проходження світлового променя значної інтенсивності

через вузькі канали. Кювети закриті вікнами 5 із оптичного скла. Світлофільтр 6 монохроматизує світло. Пройшовши кювети, світловий потік фіксується фотоелементом 7 або 8, відповідно. За різної інтенсивності світлових потоків, які пройшли через кювети

порівняння і вимірювання, виникає сигнал детектора 9, пропорційний до концентрації елементів у пробі. При однаковій інтенсивності світлових потоків сигнал детектора дорівнює нулю. Сигнал випикує самописець 10 у вигляді хроматограми. Джерелом випромінювання переважно слугує ртутна лампа низького тиску, яка дає випромінювання довжини хвилі 254 нм.

На відміну від фотометричних детекторів, що реагують тільки на речовини, що поглинають світло в ультрафіолетовій, видимій та інфрачервоній області спектра, Рефрактометричні детектори є універсальними. Вони особливо корисні, коли речовини не мають інтенсивного поглинання в УФ світлі, що не флуоресцують і не володіють електрохімічної активністю. Їх принцип дії заснований на диференціальному вимірі показника заломлення чистого розчинника і розчину аналізованого речовини в цьому розчиннику. Внесок розчиненої речовини в зміна показника заломлення розчинника пропорційний об'ємній концентрації цієї речовини, причому розчинник також є детектируємих речовиною, так як має певний показник заломлення.

Дані детектори має середню чутливістю, їх показання в сильному ступені залежать від коливань параметрів, що впливають на склад рухомої фази, таких як тиск, температура і концентрація аналізованого речовини. Тому рефрактометричний детектор мало придатний для градієнтної хроматографії. Потрібно ретельний підбір системи розчинників, що мають близькі показники заломлення. Тільки при цьому стає можливим здійснити градієнтне елюювання в певних межах концентрації суміші розчинників. Чутливість детектора до змін температури становить для різних розчинників від $5 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ одиниць показника заломлення на 1°C . Що стосується чутливості до тиску, вона становить $1 \cdot 10^{-4}$ - $5 \cdot 10^{-4}$ одиниць показника заломлення на 1 МПа.

Робота більшості сучасних рефрактометричних детекторів заснована на трьох різних принципах вимірювання сигналу: відхиленні, відображенні і інтерференції. Нижче на малюнку представлена оптична схема рефрактометра першого типу.

Принцип дії рефрактометричних детекторів ґрунтується на вимірюванні кута зміщення світлового потоку при його проходженні через дві призми, заповнені рухомою фазою та елюентом з хроматографічної колонки. Такі детектори використовують у тому випадку, коли працюють з розчинниками, фізичні властивості яких не дають змоги використати фотометричні детектори. Головно використовують рефрактометричні детектори відхиляючого типу. Принципову схему такого детектора зображено на рис. 6.

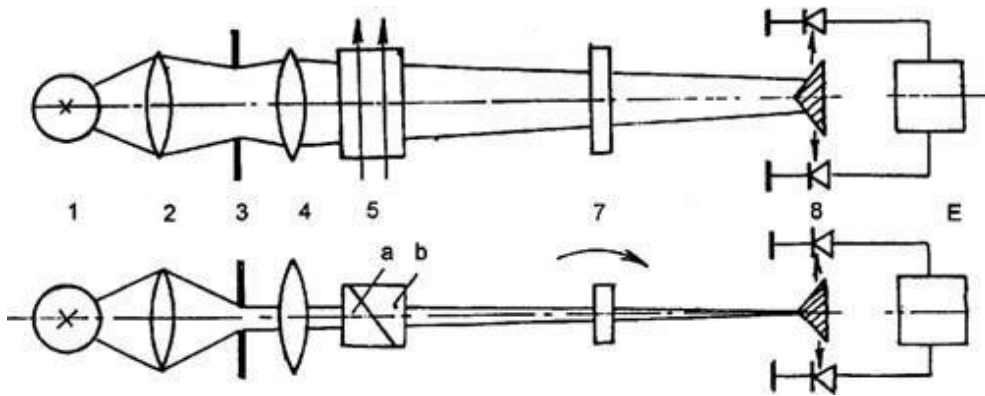


Рис. 6 Принципову схему рефрактометричного детектора.

Світло від лампи 1, проходить через конденсорну лінзу 2, растрову решітку 3 і лінзу 4, що служить для утворення паралельних пучків світла, які потрапляють в кварцову кювету. В кюветі є дві суміжні призми a, b, розділені світлопроничною перегородкою, що утворюють плоскопаралельну пластину. Призма заповнюється рухомою фазою, тоді як через призму b протікає елюат з хроматографічної колонки (стрілки вказують на напрямок потоку). При наявності різниці показників заломлення в призмах, світло, що падає на вхідну грань кювети заломлюється на межі поділу призм і відхиляється на певний кут. Відхилене світло розщеплюється призмою і падає на пару фотодіодів 8. Різниця сигналів обох фотодіодів пропорційна відхиленню променя світла, а, отже, і різниці коефіцієнтів заломлення. Установка нуля детектора здійснюється обертанням плоскопаралельної пластини 7, зміщує промінь світла.

Інший метод вимірювання заснований на законі відображення світла (закон Френеля), згідно з яким інтенсивність відбитого світла, що падає на поверхню кордону розділу рідини і скла, пропорційна куту падіння і різниці показників заломлення двох середовищ. Перевагою детекторів, що працюють на цьому принципі, є менший обсяг осередків (<3 мкл), в зв'язку з чим вони можуть працювати при невеликих витратах елюента і з високоефективними колонками. Однак чутливість таких детекторів в 50-100 разів нижче чутливості інших типів рефрактометричних детекторів, що, до речі, робить їх більш придатними для градієнтного елюювання. Так як детектування відбувається на кордоні розділу рідини і скла, для отримання стабільної роботи детектора необхідно стежити за чистотою скла.

Серед показників, що характеризують якість ліків, - таблеток, капсул, розчинів, мазей тощо, які не стерилізують у процесі виробництва, є їх *мікробіологічна чистота*. Лікарські препарати, до яких не висуваються вимоги щодо стерильності, як правило, *контаміновані мікроорганізмами*. Наявність у лікарських препаратів мікроорганізмів небажана у зв'язку з ризиком інфікування хворого (при контамінації препарату патогенною мікрофлорою) і можливі зміни фізико-хімічних властивостей (при перевищенні припустимої кількості сапрофітних бактерій). У нестерильних лікарських препаратів частіше наявні сапрофітні бактерії, які поширені в повітрі, воді, ґрунті, на рослинних залишках, і рідкісні випадки виявлення патогенних мікроорганізмів. Типовими представниками мікрофлори лікарських препаратів є різні спороутворювальні та аспорогенні палички, коки, дріжджі, плісєневі гриби. Однак слід враховувати, що сапрофітні бактерії, маючи

широкий набір ферментних систем, здатні розщеплювати й використовувати як живильні субстрати крохмаль, сахарозу, лактозу, розщеплювати білки, утворювати індол, сірководень. Деякі види мікроорганізмів продукують токсини й можуть викликати не лише псування сировини й допоміжних речовин, але й зробити їх шкідливими для людини в тому випадку, якщо вони розвиваються в умовах, що підтримують токсиноутворення. Крім мікробних токсинів, мікроорганізми виробляють органічні кислоти й аміни, які також можуть бути токсичними для людини. Високий рівень мікробної контамінації лікарських препаратів може стати причиною утворення речовин, що викликають алергічні реакції. Мікроорганізми можуть знижувати активність БАР, руйнувати консерванти, дезінфектанти, а також активні субстанції. Наприклад, бактерії роду *Corynebacterium* активно руйнують атропін, анальгетики, ацетилсаліцилову кислоту, фенацетин, парацетамол та ін. *Proteus vulgaris* за добу зростання на середовищах, що містять пірамідон, призводить до руйнування його більше ніж удвічі, використовуючи речовину як джерело азоту та вуглецю. Ферменти деяких мікроорганізмів здатні перетворювати крохмаль таблеток на моносахариди, органічні кислоти та інші сполуки, які змінюють рН середовища. Особливо інтенсивно впливають на зміну кислотності середовища дріжджоподібні й плісеневі гриби, що, у свою чергу, сприяє руйнуванню в ЛП глікозидів, алкалоїдів, вітамінів.

Інтенсивність руйнування допоміжних речовин, сировини й лікарських препаратів залежить від рівня їх контамінації, вологості, температури навколишнього середовища. У твердих лікарських формах мікроорганізмів значно менше, тому що залишкова вологість майже у всіх випадках нижче мінімального рівня, необхідного для їх розмноження. Мікроорганізми практично відсутні в порошкоподібних речовинах з вологістю менше 6%. Але якщо вони зберігаються в полімерних пакуваннях при значних температурних коливаннях, відбувається випотівання, що створює умови для розмноження мікроорганізмів. У рідких і м'яких лікарських формах умови для росту й розмноження мікроорганізмів більш сприятливі. Мазі, олії не містять води й теоретично не повинні підтримувати ріст мікроорганізмів. Але якщо вони вміщені в ємності з великим повітряним простором, з'являється можливість контамінації грибами, тому що при випаровуванні виділяється волога, яку гриби утилізують у процесі розвитку. При недотриманні умов зберігання сиропів (коливання температури) з'являється конденсат, що зумовлює можливість росту грибів на його поверхні. Питанням контамінації м'яких лікарських форм належить особливе місце. Це пов'язано з наявністю в мазях, як правило, двох фаз і включенням до складу мазей консервантів, навіть якщо діючими речовинами є антибіотики, сульфаніламідни й інші препарати з антимікробною активністю. Наявність у складі лікарських препаратів речовин, що проявляють антимікробну активність, значною мірою може вплинути на життєдіяльність мікроорганізмів. Однак антимікробні речовини не завжди гарантують мікробіологічну чистоту цих лікарських препаратів, що може бути зумовлено відсутністю самостерилізуючого ефекту відносно мікроорганізмів, які не входять до спектру його специфічної дії. Наприклад, лікарських препаратів, що проявляють активність відносно грампозитивних бактерій, можуть бути контаміновані грамнегативними, антибактеріальні антибіотики широкого спектру дії - грибами.

Рівень мікробної контамінації препарату залежить від типу дії

(бактеріостатичний, бактерицидний), потрапляння в нього мікробів з набутою стійкістю, наявності у складі речовин, що знижують антимікробну дію препарату. Контамінація лікарських препаратів патогенними або умовно-патогенними мікроорганізмами може призвести до розвитку «лікарської» інфекції, що було зареєстровано в ряді країн світу. Описані випадки захворювання очей внаслідок застосування лікарських препаратів (гідрокортизонова мазь), забруднених бактеріями роду *Pseudomonas*; епідемії сальмонельозу внаслідок споживання пігулок, виготовлених на основі забрудненого екстракту щитоподібної залози; правця - у дитини внаслідок застосування тальку; випадки легневих і шкірних інфекцій, викликаних контамінованими мікроорганізмами лікарських препаратів. Найчастіше в ліках, що викликали захворювання, виявляли ентеробактерії, *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus*.

Ознаками наявності мікроорганізмів можуть бути поява осаду, каламуті, плівки, газоутворення в рідких лікарських формах, зміни кольору внаслідок окиснення або утворення пігментів. На твердих лікарських формах можуть з'явитися колонії бактерій і грибів. Мікроорганізми можуть викликати зміну консистенції речовин, смакових властивостей, запаху ліків. Основні джерела мікробної контамінації лікарських препаратів можна розділити на екзогенні та ендогенні. При екзогенній контамінації мікроорганізми проникають у препарат унаслідок забруднення виробничих приміщень, повітря, обладнання, інвентаря й технологічного одягу, а також у разі недотримання особистої гігієни персоналом, безпосередньо зайнятим у технологічному процесі. Внаслідок екзогенної контамінації у препарат може проникнути 60–80% мікроорганізмів, які знаходяться у виробничому оточенні. Основними джерелами ендогенної контамінації є сировина (діючі та допоміжні речовини), вода і первинна упаковка. Причиною мікробної контамінації найчастіше є сировина природного походження, напр. желатин, крохмаль, цукор, тальк, пепсин, панкреатин та ін. Менш забруднені мікроорганізмами синтетичні речовини, хоча серед них є й дуже контаміновані. Так, високомолекулярні жирні кислоти можуть служити субстратом і стимулювати ріст бактерій. Для дріжджів роду кандиди, деяких молочнокислих бактерій і псевдомонад олеїнова кислота є важливим чинником росту. При аналізі даних підприємств, що виробляють ліки, виявляється чіткий взаємозв'язок їх мікробної контамінації з умовами виробництва, використанням забрудненої сировини, допоміжних речовин і матеріалів, умовами зберігання. Зміни фізико-хімічних, біологічних і органолептичних властивостей можливі лише при високому забрудненні сировини, висушуванні напівфабрикатів при температурі від 20-40 °С, а також при неправильних умовах зберігання. При порушенні режимів зберігання й транспортування (підвищена вологість, температура 25–30 °С) навіть невелика кількість мікроорганізмів, якщо вони розмножуються, може бути причиною псування фармацевтичного продукту. Час розмноження мікроорганізмів при сприятливих умовах становить близько 20 хв, так що одна клітина за добу може дати потомство $1 \cdot 10^{18}$ клітин.

Вміст мікроорганізмів у сировині залежить значною мірою від його походження, способу й умов виробництва, особливо якщо при цьому мав місце контакт із повітрям і водою. Вода з низькою електропровідністю (дистильована або деіонізована) може бути чистою з хімічної точки зору, але представляти велику мікробіологічну небезпеку, тому що може адсорбувати мікроби з насосів,

водопровідних труб тощо. Деякі грамнегативні бактерії можуть розмножуватися у воді, призначеній для виготовлення ліків для ін'єкцій, виділяючи токсичні ліпосахариди, пірогени, які зберігаються після стерилізації й викликають пірогенні реакції при ін'єкції. Тому вода має регулярно підлягати мікробіологічному контролю. Водорозподільні установки повинні утримуватися в чистоті й періодично дезінфікуватися, насамперед у місцях з'єднання, вигинах, кранах.

Лікарські трави й інша рослинна лікарська сировина, свіжа й висушена, містять різні види мікроорганізмів. У висушеному стані вона має велику гігроскопічність і притягає вологу, внаслідок чого є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, особливо цвілевих грибів. Збір і умови сушіння рослинна лікарська сировина також суттєво впливають на її мікробіологічну чистоту, активність і визначають придатність для подальшого використання. Внаслідок розвитку мікроорганізмів якість рослинна лікарська сировина знижується. Наприклад, виявлене різке зниження активності наперстянки, конвалії під впливом цвілевих грибів в умовах підвищення вологості. Установлено зменшення діючих речовин у рослинній лікарській сировині під впливом не тільки фітопатогенних, але й сапрофітних бактерій. Унаслідок розмноження мікроорганізмів рослинна лікарська сировина може бути потенційно небезпечною, непридатною для виготовлення лікарських препаратів.

ВООЗ та Міжнародною федерацією фармацевтів було рекомендовано ввести мікробіологічний контроль лікарських препаратів у національні фармакопеї. Згідно із запропонованою схемою аналізу в лікарських препаратах слід визначати загальну кількість життєздатних бактерій і грибів та виявляти деякі види патогенних мікроорганізмів, наявність яких у ліках неприпустима. Дослідження проводять в асептичних умовах з використанням наведених у ДФ XI вип. 2 методів (методу глибинного або поверхневого висівання на чашки Петрі або метод мембранної фільтрації) і живильних середовищ для контролю всіх видів лікарських препаратів, а також сировини, яка використовується при їх виробництві.

Відповідно до категорії препарату визначені кількісні нормативи, які характеризують рівень мікробної контамінації лікарських препаратів:

- 1-ша категорія - препарати, відносно яких висуваються вимоги щодо стерильності відповідно до загальних статей на лікарських препаратах (парентеральні, офтальмологічні; для введення у порожнини тіла, де в нормальному стані відсутні мікроорганізми) та інші, марковані як стерильні, повинні бути стерильними;
- 2-га категорія - препарати для місцевого, трансдермального, інтравагінального застосування, для введення у порожнини вуха, носа і застосування у ротовій порожнині, ліки для інгаляцій (за винятком тих, до яких висуваються вимоги щодо стерильності) - в 1 г (мл) цих препаратів загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^2 ;
- 3-тя категорія - препарати для орального застосування й ректального введення - в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^3 бактерій і 10^2 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно). Якщо до складу препарату входять речовини рослинного і тваринного походження, які неможливо піддати деконтамінації, то загальна кількість життєздатних мікроорганізмів може бути збільшена до 10^4 ;
- 4-та категорія - препарати, що складаються лише з рослинних компонентів

- в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^7 бактерій і 10^5 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно).

Визначені також кількісні нормативи, які характеризують рівень мікробної контамінації допоміжних речовин. Допоміжні речовини за ступенем мікробної контамінації запропоновано розділити на три категорії: до першої належать допоміжні речовини, що містять не більше $1 \cdot 10^2$ життєздатних мікроорганізмів, у т.ч. грибів, в 1 г (мл); до другої - не більше $1 \cdot 10^3$ життєздатних мікроорганізмів, у т.ч. не більше $1 \cdot 10^2$ грибів в 1 г (мл); до третьої - не більше $1 \cdot 10^4$ життєздатних мікроорганізмів, у т.ч. не більше $1 \cdot 10^2$ грибів в 1 г (мл). ЛП і допоміжні речовини не повинні містити бактерій родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*. Однак на сьогодні не існує єдиних для всіх країн вимог щодо припустимого рівня мікробної контамінації ліків, а тому в національних фармакопеях у показнику «мікробіологічна чистота» є суттєві відмінності. Для забезпечення якості лікарських препаратів, у т.ч. мікробіологічної чистоти, необхідне виконання правил GMP, які передбачають систему заходів щодо профілактики можливих відхилень у процесі виробництва. Ці правила спрямовані на виявлення та усунення тих несприятливих виробничих умов, які можуть призвести до виготовлення неякісної продукції.

В останні роки на зміну біотестам *in vivo* на лабораторних тваринах приходять методи біотестування *in vitro* з використанням антитіл, тканин-мішеней, іммобілізованих клітин-мішеней.

Кількісне та якісне визначення гормонів може ґрунтуватися як на структурних, так і на функціональних особливостях їх молекул. Залежно від цього відокремлюють 2 основні групи методів.

До першої групи відносять методи визначення та розпізнання різних молекулярних форм гормонів. Їх називають структурно-специфічними, оскільки вони засновані на специфічності зв'язування з антитілами, експериментально ідентифікованими до певної молекулярної конформації будь-якого гормону. До методів, заснованих на аналізі взаємодії гормон-антитіло, відносять найбільш відомих і широко поширений метод радіоіммунологічного аналізу (РІА) і імуноферментний аналіз (ІФА). Обидва методи забезпечують високу специфічність і чутливість.

Для проведення РІА гормонів, а також інших ліків або токсичних речовин необхідно мати радіоактивно мічене досліджуване з'єднання і суміш сироваткових гамма-глобулінів, що містять антитіла до цього з'єднання.

Антитіла - це білки, синтезовані зрілими формами В-лімфоцитів (В-клітинами), які виникають при диференціюванні стовбурових клітин в кістковому мозку. Антитіла забезпечують високу специфічність радіоіммунологічного методу, висока ж чутливість забезпечується використанням радіоактивного антигену.

Імуноферментні методи аналізу мають високу чутливість за рахунок застосування не радіоактивності, а ферментів. Специфічність також обумовлена застосуванням антитіл. Фермент використовується для утворення з'єднання, яке можна визначити в дуже малих кількостях, використовуючи, наприклад, чутливий метод флуоресцентного аналізу.

До другої групи відносять функціонально специфічні методи (або біотести) визначення біологічної активності гормонів. Вони засновані на зіставленні дії гормонів на фізіологічні функції органів або клітин-мішеней. Завдяки функціональній специфічності відповіді тканини-мішеней, вона буде «впізнавати» тільки молекули, що володіють по відношенню до неї певної біологічною активністю, в той час як інші молекули, навіть з дуже схожою структурної, жодної відповіді не в клітка-мішенях невикличуть і, отже, не будуть визначені за допомогою даного біотесту.

Необхідно відзначити, що величина специфічного відповіді клітинній культурі на дію гормону пропорційна кількості зайнятих рецепторів клітинної поверхні і тому залежить від концентрації біологічно активної речовини в пробі, дії якого піддають тканину-мішень. На практиці при біотестуванні порівнюють величини відповіді тканини-мішені після інкубації з тестованим і контрольним (стандартним) розчинами.

Прикладом практичного застосування методу є розроблений в лабораторії Стефана Бідея (США) метод біотестування тиреотропного гормону (ТТГ) за допомогою іммобілізованих клітин щитовидної залози людини. Ці експерименти дозволили отримати стандартний препарат бичачого ТТГ в якості альтернативного «вторинного стандартного препарату» по відношенню до менш доступним препаратам ТТГ людини в рутинних лабораторних біотестах.

Основні етапи біотестування ТТГ:

1. *Виділення з тканини щитовидної залози, отриманої при тиреоектомії, життєздатних фолікулярних клітин.* Ізольовані клітини отримують, піддаючи подрібнені і промиті зразки тканини ферментативному диспергуванню за допомогою трипсину в спеціальній колб, клітини осідають центрифугуванням, промивають сольовим розчином і оцінюють їх життєздатність за допомогою гемоцітомера під мікроскопом.

2. *Іммобілізація клітин у вигляді моношарів.* Як приклад медичного застосування досягнення біотехнології можна привести іммобілізацію клітин щитовидної залози для визначення тиреотропного гормону в біологічних рідинах або тканинних екстрактах.

3. *Оцінка активності тестованих препаратів.* Здатність препаратів стимулюють накопичення внутрішньоклітинного ц-АМФ в первинних моношарових культурах фолікулярних клітин щитовидної залози порівнюється зі стандартним препаратом (стандарт – Test International Reference Preparation № 68/3 з активністю 150 ЕД на ампулу). Вимірюють ц-АМФ методом, заснованим на використанні антитіл, специфічних до ц-АМФ. По даним про накопичення внутріклітинного ц-АМФ при дії стандартного та тестованого препарату будують залежності «доза-вдповідь» та розраховують активність тестуємого препарату.

Іммобілізовані ферменти знайшли своє застосування в автоматичному аналізі біологічних субстратів і лікарських засобів.

Дуже часто ферментативна активність партії готового препарату помітно відрізняється від попередніх. Споживач же повинен отримувати препарат з певною стандартною активністю. Тому на основі тривалого аналізу практичної роботи підприємств за даною технологією для кожного виробленого препарату встановлюється середній рівень активності з запасом 20 - 30%. Активність

стандартного препарату визначається в одиницях ФА на 1 м. Для отримання постійної активності в препарати вводиться наповнювач в певній кількості, яке залежить від отриманої на даному підприємстві активності в культурі і препараті. Бажано, щоб наповнювач по відношенню до ферменту виступав і в ролі стабілізатора, а не просто інертного з'єднання. Важливо також враховувати властивість наповнювачів відсорбувати водяні пари. Так, наприклад, крохмаль, доданий до ферментному препарату, перешкоджає його зволоженню, а хлористі солі калію і натрію сприяють зволоженню препаратів, тому при використанні останніх виникає необхідність в герметичній упаковці препаратів.

Стандартизацію препарату можна проводити, додаючи наповнювач, наприклад, перед концентруванням, якщо продукт випускається в рідкому вигляді, або ж перед сушінням розпиленням з урахуванням втрат на стадії концентрування або при розпилювальній сушці, або в уже готовий сухий препарат. При змішуванні готового сухого препарату з наповнювачем необхідно, щоб препарат і наповнювач мали приблизно одну і ту ж ступінь подрібнення і вологість не більше 10 - 12%. При перемішуванні наповнювача і препарату, наприклад, в кульової млині за 30 - 40 хв виходять цілком однорідні ферментні препарати.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчити особливості методу рідинної хроматографії, розширити знання про сучасні методи мікробіологічного контролю лікарських засобів, застосовувати знання в сучасних етапах мікробіологічного контролю лікарських засобів.

3.1. Зміст завдання заняття:

Завдання 1: Дайте визначення поняттю «рідинна хроматографія» та

«високоєфективна рідинна хроматографія».

Завдання 2: Опишіть переваги ВЕРХ над іншими методами хроматографії.

Завдання 3: Згідно наведеної схеми наведіть основні частини та опишіть принципи дії фотометричного та рефрактометричного детекторів.

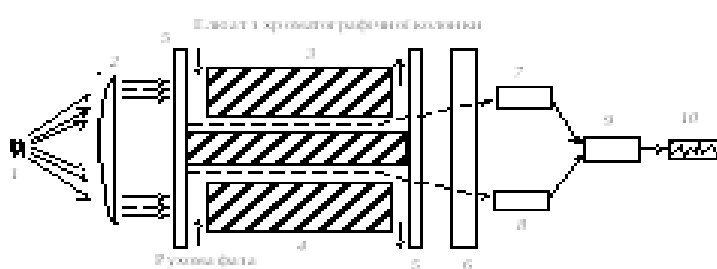
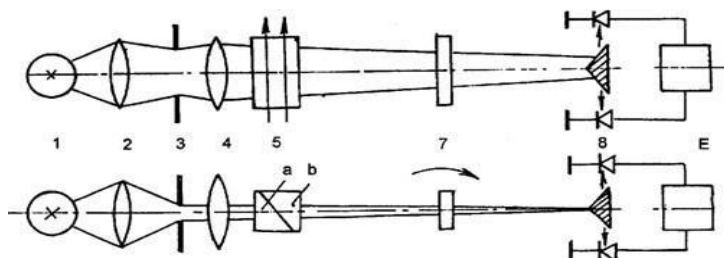


Рис. 8. Принципова схема фотометричного детектора:
1 – джерело світла; 2 – конденсор; 3 – лінза; 4 – щілина; 5 – лінза;
6 – світлофільтр; 7, 8 – фотоеlementи; 9 – детектор; 10 – світлофільтр.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.



Завдання 4:

Дайте визначення поняттям «мікробіологічна чистота» та «контамінація».

Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

Рідинна хроматографія - це фізико-хімічний процес, суть якого полягає у відмінності швидкостей переміщення компонентів суміші рухомою і нерухою фази в зв'язку з відмінними силами адсорбції, сил Ван-дер-ваальса, динаміки процесів сорбції і десорбції в системі.

Домішки в лікарських препаратах – це небажані хімічні речовини, які містяться в фармацевтичних субстанціях, а також які утворюються під час приготування лікарської форми чи в процесі зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів або готових медичних препаратів. Аналіз профілю домішок (тобто ідентифікація, а також кількісне визначення домішок в лікарських препаратах), зараз все більше звертає увагу контролюючих організацій. В останніх виданнях провідних фармакопей різних країн, таких як Європейська фармакопея (ЄР), Британська фармакопея (ВР), Фармакопея Сполучених штатів Америки (USP) та інші, спостерігається тенденція до поширення номенклатури і кількісному уточненню допустимих меж домішок, присутніх в фармацевтичних субстанціях та готових лікарських формах. Зараз органічні домішки визначають, як правило, хроматографічними методами, з яких високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) застосовується в більшості випадків при визначенні середньо - та мало летучих речовин. Межа виявлення в стандартних фармакопейних методиках складає 10^{-2} – $10^{-1}\%$.

3.1. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. Яка основна перевага рідинної хроматографії від газової хроматографії?
 - А. є розроблені чутливі детектувальні системи, що дозволяють визначати концентрації речовин в межах 10^{-8} - 10^{-9} мг/мл;
 - В. в розходженні сорбіруємості поділюваних речовин адсорбентом (тверде тіло з розвиненою поверхнею);
 - С. можливість розділення за нижчих температур та для аналізу речовин з молекулярною масою від кількох сотень до кількох мільйонів а.о.м.;
 - Д. в різній здатності компонентів випадати в осад на твердій нерухомій фазі.
2. Градієнтне елюювання у ВЕРХ – це..
 - А. 100% ступінчата зміна елюючої сили елюенту;
 - В. зміна температури елюенту;
 - С. зміна швидкості потоку елюенту;
 - Д. зміна тиску на вході до колонки.
3. Назвіть метод хроматографії, який дозволяє працювати з термолабільшими сполуками...
 - А. усе перелічене правильне;
 - В. високоефективна рідинна хроматографія;
 - С. газорідинна хроматографія
 - Д. швидкісна рідинна хроматографія.
4. В основі нормальнофазної високоефективної рідинної хроматографії переважно лежить процес...
 - А. іонного

- обміну;В.
розподілу;
С. ексклюзії;
D. сорбції і десорбції.
5. ВЕРХ можна використовувати для...А. усе перераховане вірне;
В. усе перераховане невірне;С. розділу суміші речовин;
D. ідентифікації речовин.
6. Яким терміном позначається небажане внесення чужорідних речовин в лікарські засоби під час їх виробництва (виготовлення)?
- A. абсорбція;
В. елімінація;
С. контамінація;
D. пірогенізація;
E. ліофілізація
7. Причиною пірогенності лікарських препаратів є...
A. захворювання рослин;В. нездужання людини;
С. є мікробне забруднення довкілля;
D. є мікробне забруднення води.
8. Контроль стерильності лікарських засобів проводиться шляхом... А. посіву на тіогліколіве середовище для виявлення різних бактерій;В. агаризована дріжджі молочно-сольова середа (АДМС)
С. середа Блаурокка;
D. середа типа АГВ.
9. Метод промислової деконтамінації носить назву...
A. іонізуюче випромінювання;
В. термічний спосіб підвищення мікробної чистоти нестерильних лікарських засобів;С. рідинна хроматографія;
D. асептичний спосіб.
10. Комплекс заходів, спрямованих на запобігання проникненню мікроорганізмів урану і в організм в цілому...
A. дезінсекція;
В. знезараження;
С. дезінфекція;
D. асептика.
11. Наявністю в стерильних лікарських препаратах продуктів розпаду бактерій (ліпополісахаридів) має назву...
A. дезінфекція;
В. знезараження;
С. пірогенність;
D. асептика.
12. Визначення патогенних стафілококів проводять посівом на...
A. жовтково-сольовий агар;
В. середа Блаурокка;

С. агаризована дріжджі-молочно-сольова среда (АДМС);

D. Среда типа АГВ

13. Визначення бактерій родини Enterobacteriaceae проводять посівом на... А. среда Блаурокка;

В. жовтково-сольовий агар;

С. ендо- і вісмут-сульфітний агар;

D. среда типа АГВ.

14. Мінімально статистично підтверджена придатність методики, яка проводиться натрьох різних серіях препарату з врахуванням усіх можливих факторів впливу надостовірність результатів експериментальних досліджень називається...

А. пірогенність

В. валідація;

С. асептика;

D. дезінфекція.

15. Визначення патогенної синегнійної палички проводять посівом на... А. среда типа АГВ;

В. жовтково-сольовий агар;

С. среда Блаурокка;

D. на середовищі з гліцерином.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття: «Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів (закінчення)».

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Аналітична хімія. Якісний аналіз неорганічних та органічних речовин: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / М.В. Шевряков, Г.О.Рябініна, С.М. Іванищук, М.В. Повстяний. – Херсон: Олді-плюс, 2017. – 516 с.
2. **Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».** — 2-е вид. — **Доповнення**
3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 416 с.
4. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Мікробіологія з основами імунології: Підручник для студ. мед. ЗВО, фармацевтів та провізорів. — 2-ге вид., перероб. і доп. Рекомендовано вченою радою Львів. НМУ / За ред. В.В. Данилейченка, Й.М. Федечка. - К., 2019. - 376 с.

Додаткова література:

1. Ал Нукарі Абдулкарим, О. С. Кошелєв, О. Л. Дроздов / Оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43
2. Аналітична хімія. Якісний аналіз: Навчально-методичний посібник / Т.Д. Рева, О.М. Чхало, Г.М. Зайцева та ін. – К.: «Медицина», 2017. – 280 с.
3. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного

факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.