




**Затверджено:**

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2024 р.

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

**Розробники:**

доц. Замкова А.В., доц. Фізор Н.С.

## Лекції № 11

**Тема: «Таблетки, характеристика і класифікація. Пряме пресування» – 2 годин.**

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

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

**Мета:** познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву таблеток методом прямого пресування і з попередньою грануляцією та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості таблеток покритих оболонкою та медичних капсул.

**Основні поняття:**

*Пресування* (власне таблетування) – це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску.

*Пряме пресування* – це процес пресування НЕ гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції і, таким чином має перевагу перед таблетування з попередніми гранулювання порошків.

*Обезпилювання* – процес видалення з поверхні таблеток, що виходять із преса, пилових фракцій.

*Гранулювання* – спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетіруемой суміші і запобігання її розшаровування.

**План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях абстракції.</b>	<b>Тип лекції, оснащення лекції.</b>	<b>Розподіл часу.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
I	<b><i>Підготовчий етап</i></b>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
	<b><i>Основний етап</i></b> Викладення лекційного матеріалу.			90%

<p>II</p> <p>3.</p>	<p>План:</p> <p>1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.</p> <p>2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.</p> <p>3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.</p> <p>4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.</p> <p>5. Покриття таблеток оболонками.</p> <p>6. Шляхи вдосконалення</p>	<p>I</p> <p>II</p> <p>III</p>	<p>Слайди</p>	
<p>III</p> <p>4.</p>	<p>таблеток як лікарської форми.</p>		<p>Список літератури, питання, завдання.</p>	<p>2%</p>
<p>5.</p>	<p><b>Заключний етап</b></p>			<p>3%</p>
<p>6.</p>	<p>Резюме лекції, загальні висновки.</p>			<p>2%</p>
	<p>Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки студента.</p>			

## Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.
3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.
5. Покриття таблеток оболонками.
6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

## Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

### 1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.

**Таблетки** (*Tabulettae*, від лат. *tabula* — дошка, *tabella* — дощечка, плитка) - дозована лікарська форма, одержана пресуванням лікарських або суміші лікарських і допоміжних речовин, призначена для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, імплантаційного або парентерального застосування.

Таблетки, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисло-ленністю, становлять приблизно 40% виробництва готових лікарських засобів. Виробництво таблеток у всьому світі щорічно зростає на 10-15%. За даними ВООЗ, такі темпи збережуться до кінця ХХ ст.

#### Характеристика таблеток

Таблетки як лікарська форма отримали широке поширення в усьому світі. В даний час таблетовані препарати становлять близько 80% загального обсягу готових лікарських засобів.

#### Позитивні якості таблеток забезпечують:

- належний рівень механізації основних стадій і операцій виробництва, що сприяє високій продуктивності і гігієнічності;
- точність дозування вводяться в таблетки лікарських речовин;
- портативність таблеток, зручна для їх відпуску, зберігання і транспортування;
- тривала схоронність лікарських речовин в спресованому стані;
- для речовин недостатньо стійких – можливість нанесення захисних оболонок;

- можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, барвна здатність), що досягається шляхом нанесення покриттів;
- поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;
- локалізація дії лікарської речовини в певному відділі шлунково-кишкового тракту – шляхом нанесення оболонки, розчинних в кислому або лужному середовищі;
- пролонгування дії лікарських речовин (шляхом нанесення покриттів, використання спеціальних технологій і складу таблеток-ядер);
- регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин з таблетки в організм у визначені проміжки часу (багатошарові таблетки);
- попередження помилок при відпустці і прийомі ліків — нанесення на поверхню таблеток відповідних написів.

Однак таблетки мають і деякі недоліки:

- дія лікарських засобів в таблетках розвивається відносно повільно;
- таблетки неможливо ввести в організм при блювоті;
- при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розпадаємости;
- до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, не мають терапевтичної цінності, а іноді викликають деякі побічні явища (наприклад, тальк дратує слизову оболонку шлунку);
- окремі лікарські препарати (наприклад, натрію або калію бромід) утворюють в зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть викликати сильне подразнення слизових оболонок (цей недолік усувається шляхом розчинення таблеток у певній кількості води);
- не всі хворі, особливо діти можуть вільно проковтувати таблетки.

### **Класифікація таблеток**

1. За способом отримання розрізняють два класи таблеток:

**Пресовані**, одержувані шляхом пресування порошків на таблеткових машинах з різною виробляемістю. Цей спосіб є основним.

**Формовані**, або тритураційні таблетки, одержані формуванням таблетуємої маси. Вони становлять приблизно 1-2% від усього обсягу виробництва таблеток. Тритураційні таблетки містять невеликі дози лікарських і розбавляючих речовин: маса їх може становити до 0,05 р.

**Класифікація таблеток по конструктивних ознаках:**

1. За складом; прості (однокомпонентні) і складні (багатокомпонентні).
2. За структурою будови: каркасні, одношарові і багатошарові (не менше 2-х шарів), з покриттям або без нього.

Каркасні, або скелетні таблетки, мають нерозчинний каркас, порожнечі якого заповнені лікарською речовиною. Таблетка являє собою як би губку, просочену ліками. При прийомі каркас її не розчиняється, зберігаючи геометричну форму, а лікарська речовина дифундує в шлунково-кишковий тракт.

Одношарові таблетки складаються з пресованої суміші лікарських і допоміжних речовин та однорідні по всьому об'єму лікарської форми.

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

3. Покриття таблеток класифікують на: дражированное, плівкове і пресоване сухе.

Форми таблеток, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю - найрізноманітніші: циліндри, кулі, куби, трикутники, чотирикутники та ін. Найпоширенішою є плоскоциліндрична форма з фаскою і двояковипукла форма, зручна для ковтання. Крім того, пуансони і матриці для виробництва таблеток більш прості у виготовленні і не викликають особливих труднощів при їх установці на таблеткові машини.

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

**Маса таблеток** в основному становить 0,05—0,8 м, що визначається



дозуванням лікарської речовини і кількістю вхідних в їх склад допоміжних речовин.

Таблетки повинні мати правильну форму, без надщерблених країв, гладку і однорідну поверхню, мати достатню міцність і не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом — ОСТом 64-072-89 «лікарські Засоби. Таблетки. Типи і розміри». Він передбачає випуск двох типів таблеток: плоско циліндричні без фаски і з фаскою двояковипуклі без покриття та з покриттям: плівковим,напресованими і дражерованими. Плоскоциліндричні таблетки випускаються 14 типорозмірів з діаметром у діапазоні від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття — 10 типорозмірів — від 4,0 до 13,0 мм, таблетки з покриттям — від 5,0 до 10,0 мм (табл. 14.2). Діаметр таблеток визначається в залежності від їх маси (табл. 14.3).

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

**В залежності від призначення і способу застосування таблеток розрізняють наступні групи:**

***Oriblettae*** — таблетки, які застосовуються перорально. Лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою шлунка або кишечника. Ці таблетки приймають внутрішньо, запиваючи водою. Пероральна група таблеток є основною.

***Resoriblettae*** - таблетки, які застосовують сублінгвально; лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою порожнини рота.

***Implantabulettae*** - таблетки, асептично виготовлені, застосовуються для імплантації. Розраховані на уповільнене всмоктування лікарських речовин з метою пролонгування лікувального ефекту.

***Injectabulettae*** — таблетки, що виготовляються асептично, застосовуються для отримання ін'єкційних розчинів лікарських речовин.

***Solublettae*** - таблетки, які використовуються для приготування розчинів

різного фармацевтичного призначення.

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

Шкала: маса-діаметр «лікарські Засоби. Таблетки. Типи і розміри» (ОСТ 64-072-89)

<b>Маса таблетки, г</b>	<b>Діаметр таблетки, мм</b>
Від 0,02 до 0,04	4
Від 0,04 до 0,08	5
Від 0,08 до 0,15	6
Від 0,15 до 0,20	7
Від 0,20 до 0,30	8
Від 0,30 до 0,40	9
Від 0,40 до 0,65	10-11
Від 0,65 до 0,85	12
Від 0,50 до 1,10	13
Від 0,65 до 1,35	14
Від 0,80 до 1,65	15
Від 0,95 до 2,00	16
Більше 1,8	20

## **2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій**

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб таблетування. У якості вихідних матеріалів застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,2 мм) або гранульованих (розмір часток від 0,2 до 3 мм) форм, що мають наступні властивості:

— фізичні - щільність, форма, розмір та характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок всередині тіла), поверхнева активність,

температура плавлення та ін;

— хімічні — розчинність, реакційна здатність та ін;

— технологічні — об'ємна щільність, ступінь ущільнення, сипучість, вологість, фракційний склад, дисперсність, пористість, пресованої та ін;

- структурно-механічні - пластичність, міцність, пружність, в'язкість кристалічної решітки та ін.

Ці властивості часто поділяють на дві великі групи:

фізико-хімічні та технологічні.

### **Фізико-хімічні властивості**

**Форма і розмір часток.** Порошкоподібні лікарські субстанції є грубодисперсними системами і мають частинки різних форм і розмірів. Більшість з них є кристалічними системами; аморфний стан зустрічається рідше.

У багатьох лікарських препаратів частинки анизодіаметрические (несиметричні, разноосные). Вони можуть бути подовженою форми, коли довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки тощо), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більше товщини (платівки, лусочки, таблички, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має частки изодіаметрические (симетричні, равноосные) - це кулясті освіти, брилки, многогранники тощо

Форма і розмір частинок порошоків залежить: у кристалічних речовин (хіміко-фармацевтичні препарати) — від структури кристалічної решітки і умов росту частинок в процесі кристалізації, у подрібнених рослинних матеріалів — від анатомо-морфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу подрібнюють машини. Розмір частинок порошоків визначають по їх довжині і ширині, вимірюваних за допомогою мікроскопа, постаченого мікрометричної сіткою, при збільшенні в 400 або 600 разів.

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

Існує 6 кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклігічна, триклінічна. Найбільшу кількість серед кристалічних продуктів складають речовини: моноклінічної системи -40, кубічної -10, гексагональної -7, тетрагональної -5, ромбічної -28, триклінічної -10%.

Відомо, що тільки речовини, що належать до кубічної системи, пресуються в таблетки безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без грануляції та допоміжних речовин (натрію хлорид, калію бромід).

Зазвичай порошки, що мають форму частинок у вигляді паличок, характеризуються мілкодисперсністю, хорошою уплотнюємостью і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, акрихін та ін).

Порошки з равноосной формою частинок — крупнодисперсные, з малої ступенем ущільнення, малою пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніше поверхню частинок порошку, тим більше зчеплення і менше сипучість, і навпаки.

Фізичні властивості порошоків визначаються питомою і контактною поверхнею і істинною густиною.

**Питома поверхня** — сумарна поверхня, яку займає порошкоподібну речовину, а контактна поверхня — поверхня, утворена при зіткненні між собою частинок порошку.

Для таблетування важливе значення мають хімічні властивості вихідних речовин, такі, як: наявність кристалізаційної води, розчинність, змочуваність і гігроскопічність.

**Змочуваність порошкоподібних лікарських речовин** — їх здатність взаємодіяти з різними рідинами (лиофільність) і перш за все з водою (гідрофільність). На поверхні твердих частинок лікарських субстанцій міститься та чи інша кількість гідрофільних груп (-ОН, -СОН, -СООН та ін) або кисневих атомів, які є структурними елементами їх кристалічної решітки, тому змочуваність поверхні порошоків має різну величину, залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил.

Візуально схильність поверхні порошоків до змочування водою проявляється:

а) повним змочуванням - рідина повністю розтікається по поверхні порошку;

б) частковим змочуванням — вода частково розтікається на поверхні;

в) повним незмочуванням — крапля води не розтікається, зберігаючи форму, близьку до сферичної.

Гідрофобні (не змочувані водою) речовини можуть чудово змочуватися іншими рідинами, наприклад, органічними розчинниками.

Леофільність таблетуючих порошкоподібних речовин визначається коефіцієнтом фільності, що представляє собою відношення питомої теплоти змочування полярної рідиною. (вода) до питомої теплоти змочування неполярної рідиною. Відомо, що утворення на поверхні твердої частинки мономолекулярного шару змочувальній рідини завжди супроводжується виділенням так званої теплоти змочування.

Практичне значення змочування і полягає в тому, що в таблетку, отриманий пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, що прискорює розпадаємість таблетки.

**Гігроскопічність.** Якщо пружність парів у повітрі більше, ніж їх пружність на поверхні твердих частинок, то порошкоподібна маса, підготовлена до таблетування, почне поглинати пари з повітря і розпливатися в поглиненої воді. Кінетику вологопоглинання визначають ваговим методом (нормальних) звичайних умовах, екстремальних (ексикаторі над водою — 100% відносна вологість), або ж в климати-чеський камері.

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

**Кристалізаційна вода.** Молекули води кристалізаційної визначають механічні (міцність, пластичність) і термічні (ставлення до температури повітряного середовища) властивості кристала і справляють істотний вплив на поведінку кристала під тиском. Явище «цементация» також тісно пов'язано з наявністю кристалізаційної води в таблетуємих субстанціях.

**Електричні властивості.** Явище електризації порошкоподібних лікарських речовин при їх обробці і пресуванні дає підставу зробити висновок: при розгляді

природи зв'язку частинок в таблетках поряд з деформаційними необхідно брати до уваги діелектричні характеристики. При механічному впливі будуть схильні до поляризації все асиметричні кристали, що містять полярні групи у своїй структурі або в адсорбційної водній плівці. Для неполярних речовин утворення поверхневих зарядів виключається.

### **Технологічні властивості**

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

Фракційний (гранулометричний) склад, або розподіл частинок порошку по крупності, надає певний вплив на ступінь сипучості, а отже, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадаємість, міцність і ін). Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є **ситовий аналіз**. Техніка її полягає в тому, що 100,0 г досліджуваного порошку просіюють через набір сит (діаметр отворів 2,0, 1,0, 0,5, 0,25 і ОД мм). Наважку матеріалу поміщають на найбільше (верхнє) сито і весь комплект сит струшують вручну або на віброустановці ) протягом 5 хв, а потім знаходять масу кожної фракції та її відсотковий вміст.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошоків, що підлягають таблетированню, показали, що більшість з них містить в переважній кількості дрібну фракцію (менше 0,2 мм) і тому мають поганий сипучістю. Вони погано дозуються за обсягом на таблеткових машинах, таблетки виходять неоднаковими по масі і міцності. Фракційний склад порошоків можна змінити за допомогою спрямованого гранулювання, що дозволяє отримати певну кількість великих фракцій.

Дуже важливим є визначення таких об'ємних показників порошоків, як насипна і відносна щільність і пористість.

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

**Визначення насипної щільності** порошку проводять на приладі моделі 545P-AK-3 Маріупольського (колишнього Жданівської) заводу технологічного обладнання.

Зважують 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г і засипають його у вимірювальний циліндр. Встановлюють амплітуду коливань (35-40 мм) за допомогою регульовального гвинта і після позначки за шкалою фіксують положення контргайкою. Частоту коливань встановлюють за допомогою трансформатора в межах 100-120 кол/хв по лічильнику. Далі включають прилад тумблером і стежать за відміткою рівня порошку в циліндрі. Коли рівень порошку стає постійним (зазвичай до 10 хв), прилад відключають.

На здатність порошкоподібних препаратів до стиснення впливають форма частинок, їх здатність до переміщення і деформації під дією тиску. Коефіцієнт ущільнення є важливим технологічним фактором; зокрема, чим більше він, тим більше часу витрачається на пресування. При цьому витрачається більше зусиль і на виштовхування таблетки з глибини матричного каналу.

При таблетированні найбільш важливими технологічними властивостями є сипучість, пресованості і ковзання, дозволяють легко виштовхувати таблетку з матриці.

**Плинність (сипкість)** - здатність порошкоподібної системи висипатися з ємності воронки або «текти» під силою власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має погану сипучість у воронці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися.

При визначенні сипучості порошків з малої насипною щільністю допускається використання наважки масою 30,0 р. За допомогою приладу ВП-12А визначається також кут природного укосу — кут між твірною конуса сипучого матеріалу і горизонтальною площиною. Кут природного укосу змінюється в широких межах - від 25 до 30°С для добре сипучих матеріалів і 60-70 °С — для пов'язаних матеріалів. Сипучість порошків є комплексною характеристикою, яка визначається дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом. Ця технологічна характеристика може бути

використана при виборі технології таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80-100% дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до 15%, можливе використання методу пресування.

**Пресованість** — здатність частинок порошку до когезії під тиском, тобто здатність частинок під впливом сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) та механічних зачеплень до взаємному тяжінню і зчепленню з утворенням стійкої міцної пресування.

Безпосередніх методів визначення пресуємості немає.

Пресованість характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим краще пресованість порошку, тим вище міцність таблетки. Якщо пресованість низька, таблетка виходить неміцним, а іноді повністю руйнується при виштовхуванні з матриці.

Пресованість може бути оцінена таблетки по міцності на стиск. Міцність визначають на приладах ХНИХФИ або ТВТ фірми «Эрвека» і виражають у кілограмах або ньютонках. Чим вище міцність таблетки, тим краще пресованість і формуємість таблеткової маси.

Встановлено, що для речовин з міцністю таблеток:

— вище 7 кг/см<sup>2</sup> застосовуються чисті розчинники для процесу грануляції; якщо ж це грубо дисперсні порошки з хорошою сипучістю, то вони пресуються безпосередньо, тобто прямим пресуванням;

- 4-7 кг/см<sup>2</sup> достатньо застосування звичайних зв'язують речовин:

- 1-4 кг/см<sup>2</sup> необхідно застосування високоефективних зв'язуючих речовин.

За результатами визначення пресуємості таблеткових мас роблять висновок про технології таблетування.

**Пресованість порошку** — це здатність його частинок до когезії та адгезії під тиском, тобто здатність частинок речовини під впливом сил різної природи і механічних зачеплень до взаємному тяжінню і зчепленню з утворенням міцної



компактної таблетки. Під тиском частинки порошку ніби спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, і слабоструктурна дисперсна система перетворюється в однорідне тверде тіло.

Запропоновані три теорії пресування (або таблетування): механічна, капілярно-колоїдна та електростатична.

**Механічна теорія.** Пресування є визначальною операцією при виготовленні таблеток. У сучасних промислових пресах здійснюється двостороннє стиснення порошку верхнім і нижнім пуансонами. При русі пуансонів в матриці відбувається ступеневу зміна стану порошку.

**Весь процес розбивається на три стадії:**

- 1) ущільнення (подпрессовка);
- 2) утворення компактного тіла;
- 3) об'ємне стиснення утворився компактного тіла.

**Капілярно-колоїдна теорія.** Згідно теорії П. А. Ребиндера сили межповерхностного взаємодії багато в чому визначаються характером твердих і наявністю рідких фаз. Міцність структурованих систем залежить від кількості води та її розташування.

### **3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток**

Допоміжні речовини в таблетковому виробництві призначені надавати таблетковій масі необхідні технологічні властивості, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, розпадання і стабільність таблеток в процесі зберігання.

Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві таблеток, поділяються на групи в залежності від призначення. Основні групи і номенклатура допоміжних речовин наведені в табл.

**Вимоги до допоміжних речовин:**

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

Наповнювачі (розріджувачі) додають для одержання певної маси таблеток. При невеликій дозування лікарської речовини (зазвичай 0,01 — 0,001 г) або при

таблетированні сильнодіючих, отруйних та інших речовин їх можна використовувати з метою регулювання окремих технологічних показників (міцності, розпадаємості тощо). Наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні властивості готових таблеток.

**Зв'язуючі речовини.** Частинки більшості лікарських речовин мають невелику силу зчеплення між собою, тому їх таблетування вимагає високого тиску, який часто є причиною несвоєчасного зношування прес-інструменту таблеткових машин та отримання неякісних таблеток. Для досягнення необхідної сили зчеплення при порівняно невеликих тисках до таблетуємих речовин додають зв'язуючі речовини. Заповнюючи між частковий простір, вони збільшують контактну поверхню частинок та когезійні здатність. Допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві таблеток

Група	Речовина	Кількість, %
-------	----------	--------------

Наповнювачі (розбавники )	Крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза (молочний,цукор) магнію карбонат основний, магнію окис, хлорид натрію, натрію гідрокарбонат, біла глина(каолін), желатин, целюлоза мікрокристалічна (МЦК), метилцелюлоза (МЦ), натрієва сіль карбоксил-метил целюлоза(Na КМЦ), кальцію карбонат, кальцію фосфат, гліцин (амінооцтова, кислота), декстрін, амілопектин, ультраамілопектин,	Не нормується
В'язучі	Вода очищена, спирт етиловий, крахмий клейстер, цукровий сироп,розчини: карбоксиметилцелюлози (КМЦ), оксиетилцелюлози (ОЭЦ), оксипропил- метилцелюлоза (ОПМЦ); полівиниловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), альгінова кислота,	Не нормується Рекомендує ся 1-5%
Розпушуючі: набухаючі газоутворююча поліпшують змочуваність	Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, амілопектин, ультраамілопектин, агарагар, альгінова кислота, калію і натрію альгінат та ін. Суміш натрію гідрокарбонату з лимонної або винноїкислоти і ін Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний,	Не нормується Не нормується Не нормується. Твін-80 не
Антифрикційні: ковзаючі змащувальні	Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, аеросил таін Стеаринова кислота, кальція і магнія стеарат та ін. Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, стеаринова кислота, кальція і магнія стеарат та ін.	Тальк не більше 3% , аеросилу не більше 10%, стеаринової кислоти, кальцію і
Плівкоутворю Вателі	Ацетилфталіл`целюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза	Не нормуються

Коригенти: смаку запаху кольору: барвники пігменти	Цукор, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксиліт, маніт, сорбіт, аспаркам, гліцин, дульцин та ін. Ефірні масла, концентрати фруктових соків, цитраль, ментол, ванілін, етилванилин, фруктові есенції та ін.Індигокармін, кислотний червоний 2С, тропеолин 00, тартазин, еозин, руберозум,	Не нормується
Пластифіка тори	Глицерин, твін-80, вазелинове масло, кислотаолеиновая, поліетиленоксид-400, пропиленгліколь и др.	Твін-80 не більше 1%
Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного	Віск білий, олія соняшникова, масло бавовняне, монопальмитин, трилаурин, парафін та ін	Не нормуються
Розчинники	Вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хлороформ, аміак, кислота хлористоводнева та ін.	Не нормуються

**Особливе значення мають зв'язуючі речовини при пресуванні складних порошків.** У процесі роботи таблеткової машини вони можуть розшаровуватися, що призводить до отримання таблеток з різним вмістом вхідних інгредієнтів. Застосування виду зв'язувальних речовин, їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей пресованих речовин.

**Функції зв'язуючих речовин можуть виконувати різні речовини.**

**Воду** застосовують у всіх випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси.

**Спирт етиловий** використовують для гранулювання порошків гігроскопічних, найчастіше тоді, коли в склад маси для таблетування входять сухі екстракти з рослинної сировини -ці речовини з водою і водними розчинами утворюють клейку, опливаючи, погано гранулюєму масу. Концентрація застосовуваного спирту зазвичай тим вище, чим більш гігроскопічний порошок.

Для порошків, що утворюють з водою і спиртом розсипаються, не гранулюємі маси, застосовують розчини ВМС, механізм дії яких встановлено і теоретично вирішено Е.Е. Борзуновим. В даному випадку

зв'язує здатність високомолекулярних сполук визначається не тільки їх концентрацією і в'язкістю, але і величиною молекули.

**Розпушуючі речовини.** При пресуванні лікарських речовин різко зменшується пористість і тим самим ускладнюється проникнення рідини всередину таблетки. Для поліпшення розпадаємості або розчинення застосовують розпушуючі речовини, що забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, що необхідно для швидкого вивільнення діючої речовини. Розпушувачі додають до складу таблеток також у тому разі, якщо препарат не розчиняється в воді або якщо таблетка здатна цементуватися при зберіганні. У разі використання в якості розпушувача суміші натрію гідрокарбонату з лимонної або винної кислоти необхідно враховувати їх взаємодію у вологому середовищі, а отже, правильно вибрати порядок їх введення при вологої грануляції в таблеткову масу.

Ефективність дії розпушуючих речовин визначається трьома способами:

- шляхом визначення швидкості поглинання та кількості поглинутої водипорошкоподібної масою;
- часом розпадаємості таблеток, що містять різні концентрації розпушуючих речовин;
- шляхом визначення швидкості набухання і максимальної водної ємності розпушувачів, шляхом високошвидкісного фотографування під мікроскопом.

В цілому всі розпушуючі речовини забезпечують руйнування таблеток на дрібні часточки при їх контакті з рідиною, в результаті чого відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що сприяє вивільненню і всмоктуванню діючих речовин.

**Антифрикційні речовини.** Однією з проблем таблеткового виробництва є отримання хорошої плинності грануляту в живлячих пристроях (воронках, бункерах). Отримані гранули або порошки мають шорстку поверхню, що ускладнює їх всмоктування з завантажувальної воронки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриці і пуансонам внаслідок тертя, розвиваємого в контактних зонах частинок з прес-інструментом таблеткової машини. Для зняття або

зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини, представлені групою ковзних і змащувальних.

Ковзні речовини, адсорбуючись на поверхні частинок (гранул), усувають або зменшують їх шорсткість, підвищуючи їх плинність (сипучість). Найбільшою ефективністю ковзання мають частинки, що мають сферичну форму.

## Лекція №12

### Тема : «Грануляція. Типи таблеткових машин.» - 2 години.

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

**Мета:** познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву таблеток методом прямого пресування і з попередньою грануляцією та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості таблеток покритих оболонкою та медичних капсул.

### Основні поняття:

*Гранулювання* – спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетіруемой суміші і запобігання її розшарування.

*Інфрачервоні раціональні сушарки.* Як термовипромінювальних у таких сушарках застосовуються спеціальні дзеркальні лампи, ніхромові спіралірозжарювання.

*Салозочні машини.* В даному типі машин завантажувальна воронка рухається при роботі на спеціальних полозках.

**План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях абстракції.</b>	<b>Тип лекції, оснащення лекції.</b>	<b>Розподіл часу.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
I	<b><i>Підготовчий етап</i></b>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
	<b><i>Основний етап</i></b>			
	Викладення лекційного матеріалу.			90%

II	План:		Слайди	
3.	1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.	I		
	2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.	II		
	3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.	III		
	4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.		Список літератури, питання, завдання.	
	5. Покриття таблеток оболонками.			
	6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.			2%
III4.				
5.	<b>Заключний етап</b>			3%
6.	Резюме лекції, загальні висновки.			2%
	Відповіді лектора на можливі запитання.			
	Завдання для самопідготовки студента.			

### Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.



3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.
5. Покриття таблеток оболонками.
6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

### **Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.**

**Гранулювання** - спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу зерна певної величини.

Грануляція необхідна для поліпшення сипучості таблетуємої маси, яке відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між частинками при русі.

Існуючі в даний час способи грануляції поділяються на основні типи: 1) суха грануляція, або грануляція зерном; 2) волога грануляція, або гранулювання продавлювання; 3) структурна грануляція.

**Метод сухого гранулювання.** Полягає в перемішуванні порошків і їх зволоженні розчинами зклеюючих речовин в емальованих змішувачах з подальшим висушуванням їх до груднястий маси. Потім масу за допомогою вальців або млини «Ексцельсіор» перетворюють на крупний порошок. Грануляція помелом використовується в тих випадках, коли зволожений матеріал реагує з матеріалом при протиранні. У деяких випадках, якщо лікарські речовини розкладаються в присутності води, під час сушіння вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змін (плавлення, розм'якшення, зміна кольору) — їх брикетують.

В даний час, застосовуючи метод сухого гранулювання, до складу таблетуємої маси порошків вводять сухі зклеюючої речовини (наприклад, мікрокристаллическую целюлозу, поліетиленоксид), що забезпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин.

Метод вологого гранулювання. На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 (Маріупольський ЗТО). Грануляція, або протирання вологою маси, здійснюється з метою ущільнення порошку і отримання рівномірних зерен — гранул, що володіють хорошою сипучістю.

Даним способом гранулювання піддаються порошки, що мають погану

сипучість і недостатню здатність до зчеплення між частинками.

В обох випадках в масу додають зклеюючі розчини, що поліпшують зчеплення між частинками.

**Метод вологого гранулювання включає наступні операції:**

- 1) змішування порошків;
- 2) зволоження порошку розчином зв'язуючих речовин і перемішування;
- 3) гранулювання вологої маси;
- 4) сушіння вологих гранул;
- 5) обробка сухих гранул.

**Змішування порошків.** Здійснюється з метою досягнення однорідної маси рівномірності розподілу діючої речовини таблеток.

Для змішування і зволоження порошкоподібних речовин застосовуються змішувачі різних конструкцій:

- 1) з обертовими лопатями;
- 2) шнекові;
- 3) сумішеві барабани.

**При змішуванні порошків необхідно:**

- до більшої кількості додавати менше;
- отруйні і сильнодіючі речовини, що застосовуються в малих кількостях, попередньо просіяні через сито, додати до маси окремими порціями у вигляді тритурацій, тобто в розведенні з наповнювачем уконцентрації 1:100;
- забарвлені речовини і речовини з великою питомою масою завантажувати в змішувач в останню чергу;
- легколетучі ефірні олії вводити в суху гранулиро ванну масу перед пресуванням на стадії опудрювання, уникнути їх звітрювання.

Практика виробництва таблеток показує, що час, необхідний для змішування простий прописи (дво - та трикомпонентні) в сухому стані, складає 5-7 хв, для більш складною — 10-12 хв.

Після змішування сухих порошків у масу окремими порціями додають

зволожувач, що необхідно для запобігання її грудкування.

При вологому змішуванні порошків рівномірність їх розподілу в значній мірі покращується, не спостерігається розділення частинок і розшарування маси, поліпшується її пластичність. Перемішування змочених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє отримувати більш щільні тверді гранули. Час перемішування вологої маси: для простих сумішей 7— 10 хв, для складних - 15-20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків) і зазначається в регламенті. Помилка може призвести до шлюбу: якщо зволожувача ввести мало -гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо багато — маса буде в'язкою, липкою і погано гранулюємою. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, не прилипає до рук, але розсипається при здавлюванні на окремі грудочки.

**Гранулювання вологої маси.** Волога маса гранулюється на спеціальних машинах-грануляторах, принцип роботи яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями, пружними валиками або іншими пристосуваннями через перфорований циліндр чи сітку. Гранулятори бувають вертикальні і горизонтальні.

В даний час волога грануляція - основний вид грануляції у виробництві таблеток, проте він має ряд недоліків:

- тривала дія вологи на лікарські та допомогательные речовини;
- погіршення розпадаємости (розчинності) таблеток;
- необхідність використання спеціального обладнання;
- тривалість і трудомісткість процесу.

**Сушіння вологих гранул. Використовують різні типи сушарок:**

- 1) полицкові сушарки з примусовою циркуляцією повітря;
- 2) сушарки з силікагельной колонкою.

У разі необхідності регенерувати рідини, що містяться в висушиваємих матеріалах, застосовують сушарки, в яких повітря пропускається через силікагель. При цьому цінні пар адсорбуються, а тепле повітря знову використовується для сушіння матеріалу.

**Інфрачервоні раціональні сушарки.** Як термовипромінювальних у таких сушарках застосовуються спеціальні дзеркальні лампи, ніхромові спіралі розжарювання, поміщені у фокусі параболічного відбивачів, металеві та керамічні панельні радіатори з електричним, паровим або газовим обігрівом.

**Сублімаційні сушарки.** За останні роки отримав широке застосування в промисловості спосіб сушіння матеріалів у замороженому стані в умовах глибокого вакууму. Він отримав назву сушіння сублімацією, або молекулярної сушіння. Спосіб дозволяє зберегти основні біологічні якості висушеного матеріалу, коли відбувається випаровування твердого тіла без плавлення, минаючи рідку фазу.

**Основна перевага сушарок** - висока продуктивність: час сушіння матеріалу залежно від його фізичних властивостей і форми триває від 20 до 50 хв; вони споживають мало енергії і займають невелику робочу площу.

Висушені гранули перед пресуванням повинні мати деяку вологість, що називається залишковою. Залишкова вологість для кожного таблетуємого препарату індивідуальна і повинна бути оптимальною, тобто такою, при якій процес протікає найкращим чином, якість таблеток відповідає вимоги ГФ, а міцність - найвища порівняно з таблетками, одержуваними з гранул цього ж препарату з іншого ступенем вологості. Недосушені гранули прилипають до пуансонам, нерівномірно заповнюють матрицю і вимагають підвищеної кількості антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, і таблетки можуть мати порушені краю.

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

**Структурна грануляція.** Має характерний вплив на зволожений матеріал, що приводить до утворення округлих, а при дотриманні певних умов — досить однорідних за розміром гранул. В даний час існують три способи грануляції даного типу, використовуваних у фармацевтичному виробництві: грануляція в

дражеровочному котлі; грануляція розпилювальний висушуванням і структурна грануляція.

Для грануляції в дражеровочному котлі завантажують суміш порошків і при обертанні котла зі швидкістю 30 об/хв виробляють зволоження подачею розчину зв'язуючої речовини через форсунку. Частинки порошків злипаються між собою, висушуються теплим повітрям і в результаті тертя набувають приблизно однакову форму. В кінці процесу до висушеного грануляту додають ковзні речовини.

### **Типи таблеткових машин**

Пресування на таблеткових машинах здійснюється прес-інструментом, що складається з матриці і двох пуансонів.

**Основними типами таблеткових машин є ексцентрикові, або ударні, і ротаційні.**

Ексцентрикові машини бувають салазочні і проміжні .

**Салазочні машини.** В даному типі машин завантажувальна воронка рухається при роботі на спеціальних полозках. Матеріал, що надходить з завантажувальної воронки, потрапляє в канал матриці, прикріпленою до матричному столу. Після цього воронка з матеріалом видаляється, верхній пуансон опускається вниз, спрессовує матеріал і піднімається.

**Проміжні машини.** Таблеткові машини проміжного типу по конструкції і принципу роботи близькі до салазочних, але відрізняються від них нерухомістю завантажувальної воронки і матриці.

**Ротаційні таблеткові машини.** Широко використовуються, мають велику кількість матриць і пуансонів.

Фактори, що впливають на основні якості таблеток - механічну міцність, розпадаємість і середню масу

Механічна міцність таблеток залежить від багатьох факторів. У разі застосування способу прямого пресування міцність таблеток буде залежати від фізико-хімічних властивостей пресованих речовин.

Міцність таблеток, одержуваних методом вологої грануляції, залежить від кількості, природи зв'язуючих (склеюючих) речовин, від величини тиску пресування і вологості таблетуємого матеріалу.

Кількість склеюючих речовин і оптимальна вологість, як правило, вказуються в промислових регламентах. Тиск пресування підбирається для кожного препарату і контролюється шляхом вимірювання міцності таблеток і часу їх розпадаємості. Надмірний тиск пресування часто призводить до розшарування таблеток. Крім того, відбувається різке зменшення часу, що знижує проникнення рідини в таблетку, збільшує час її розпадаємості.

Вологовміст вище оптимального призводить до прилипання таблеткової маси до прес-інструменту. Недостатній вміст вологи, тобто пересушування матеріалу, призводить до розшарування у момент пресування або ж до недостатньої механічної міцності.

**Розпадання і розчинність таблеток також залежить від багатьох факторів:**

- кількості та природи зв'язуючих речовин;
- кількості та природи розпушуючих речовин, яка дає змогу розпадатися таблетці.
- тиску пресування;
- фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до таблетку — насамперед від здібності їх до змашуваності, набухання і розчинності.

**Середня маса таблеток також залежить від ряду складових:**

- сипучості матеріалу;
- фракційного складу;
- форми завантажувальної воронки і кута схилу;
- швидкості обертання матричного столу, тобто від швидкості пресування.

**Вплив допоміжних речовин та виду грануляції на біодоступність лікарських речовин з таблеток**

Жоден фармацевтичний фактор не робить настільки значного і складного впливу на дію препарату, допоміжні речовини.

У добиофармацевтичний період ліків введення допоміжних речовин розглядалося тільки як введення індиферентних наповнювачів і формоутворювачів, без яких неможливо обійтися при отриманні відповідних лікарських форм.

Доведено, що спосіб отримання лікарських форм багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення з лікарської форми,

інтенсивність всмоктування, і в кінцевому підсумку — терапевтичну ефективність. Наприклад, від вибору способу грануляції при отриманні таблеток залежить ступінь збереженості ряду лікарських речовин у готових лікарських формах. Особливо небажано застосування вологої грануляції при отриманні таблеток, що містять резерпін, антибіотики та інші речовини, так як можливе розкладання препаратів.

1. Умови грануляції надають великий вплив на розпадаємість таблеток. Найбільш часто застосовуються в промисловості зволожувачі — крохмальний клейстер та розчини желатину — для багатьох препаратів не є оптимальними, оскільки збільшують час їх розпадаємість. Підвищення міцності таблеток з допомогою високов'язких гранулюючих рідин при інших рівних умовах призводить до збільшення часу розпадаємість; кращу розпадаємість серед високов'язких рідин зазвичай забезпечують розчини полімерів: МЦ, ОПМЦ, ПВП, NaКМУ. Шкідливий вплив гідрофобних ковзних речовин (тальк, магнію і кальцію стеарат), погіршують розпадаємість таблеток з ускладнене проникнення травних рідин в пористу структуру таблетки, істотно знижується або повністю усувається, якщо таблетуємі маси містять сильно набухаючі речовини (КМЦ, МЦ).

2. Пресування чинить вплив на швидкість вивільнення препарату, яка, в свою чергу, може порушити процес його абсорбції в місцях всмоктування.

3. Одним з методів удосконалення біофармацевтичних властивостей таблеток є створення їх на основі комплексів включення циклодекстринів з лікарськими речовинами. Так, використання комплексу  $\alpha$ -циклодекстрину істотно покращує розчинення дигоксину, кавінтону; спостерігається збільшення швидкості розчинення саліцилової кислоти в комплексі з (3-циклодекстрином).

З метою підтримання концентрації лікарської речовини в організмі на певному постійному рівні при виготовленні деяких таблеток використовуються допоміжні речовини, що уповільнюють швидкість вивільнення лікарських речовин. Наприклад, розроблені таблетки пролонгованої дії сальбутамолу, що містять допоміжна речовина — акрилову смолу.

## Лекція №13

**Тема : «Покривання таблеток оболонками. Гранули. Пелети. Драже.»**

**– 2 години.**

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

**Мета:** познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву таблеток методом прямого пресування і з попередньою



грануляцією та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості таблеток покритих оболонкою та медичних капсул.

### **Основні поняття:**

*Пресування* (власне таблетування) – це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску.

*Пряме пресування* – це процес пресування НЕ гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції і, таким чином має перевагу перед таблетування з попередніми гранулювання порошків.

*Обезпилювання* – процес видалення з поверхні таблеток, що виходять із преса, пилових фракцій.

*Гранулювання* – спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетіруемой суміші і запобігання її розшаровування.

### **План і організаційна структура лекції:**

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<b><i>Підготовчий етап</i></b>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.		комбінова	2%
	<b><i>Основний етап</i></b>			
	Викладення лекційного матеріалу.			90%

<p>II</p> <p>3.</p>	<p>План:</p> <p>1.Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.</p> <p>2.Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.</p> <p>3.Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.</p> <p>4.Цілі і основні типи грануляції привиробництві таблеток.</p> <p>5.Покриття таблеток оболонками.</p> <p>6.Шляхи вдосконалення таблеток як лікарськоїформи.</p>	<p>I</p> <p>II</p> <p>III</p>	<p>Слайди</p> <p>Список літератури, питання, завдання.</p>	<p>2%</p> <p>3%</p>
<p>III</p> <p>4.</p> <p>5.</p> <p>6.</p>	<p><b>Заключний етап</b></p> <p>Резюме лекції, загальні висновки.</p> <p>Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання длясамопідготовки студента.</p>			<p>2%</p>

### Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.
3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.

5. Покриття таблеток оболонками.

6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

## **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)**

### **Покриття таблеток оболонками**

Покриття таблеток оболонками має багатостороннє значення і наступні цілі:

- 1) захист таблеток від екстремальних факторів зовнішнього середовища (ударів, стирання та ін);
- 2) захист від впливів навколишнього середовища (світло, волога, кисень і вуглекислота повітря);
- 3) маскування неприємного смаку і запаху, містяться в таблетках лікарських речовин;
- 4) захист від фарбувальних здатностей лікарських речовин, що містяться у таблетках (наприклад, таблетки активованого вугілля);
- 5) захист містяться в таблетках лікарських речовин від кислої реакції шлункового соку;
- 6) захист слизової рота, стравоходу і шлунку від дратуючої дії лікарських речовин;
- 7) локалізація терапевтичної дії лікарських речовин в певному відділі шлунково-кишкового тракту;
- 8) запобігання порушень процесів травлення в шлунку, можливих при нейтралізації шлункового соку лікарськими речовинами основного характеру;
- 9) прологування терапевтичної дії лікарських речовин в таблетках;
- 10) подолання несумісності різних речовин, знаходяться в одній таблетці, шляхом введення їх до складу оболонки і ядра;
- 11) поліпшення товарного вигляду таблеток та зручності їх застосування. При покритті таблеток оболонками застосовують різні допоміжні речовини,

умовно що підрозділяються на наступні групи: адгезиви, що забезпечують прилипання матеріалів покриття до ядра і один до одного (цукровий сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ, ЕЦ, ПЕГ та ін); структурні речовини, що створюють каркаси (цукор, магнію оксид, кальцію оксид, тальк, магнію карбонат основний); пластифікатори, які надають покриттям властивості

пластичності (рослинні олії, МЦ, ПВП, КМЦ, твіни і ін); гідрофобізатори, що надають покриттям властивості вологостійкості (аеросил, шелак, поліакрилові смоли, зеїн); барвники, службовці для поліпшення зовнішнього вигляду або для позначення терапевтичної групи речовин: (тропеолін 00, тартразин, кислотний червоний 2С, індигокармін та ін); коррі-генти, що надають покриттю приємний смак (цукор, лимонна кислота, какао, ванілін і ін). Застосовується більше 50 найменувань плівкоутворювачів.

Таблеткові покриття в залежності від їх складу і способу нанесення поділяють на такі групи:

1. Пресовані (або сухі) покриття.
2. Плівкові покриття.
3. Дращоване покриття (нанесення цукрової оболонки).

### **Пресовані покриття**

Нанесення оболонок пресуванням («сухі» покриття) здійснюють за допомогою таблеточних машин типу «Драйкота» англійської фірми «Завдати» або вітчизняної РТМ-24 Д. Машина являє собою здвоєний агрегат, що складається з двох роторів.

На першому роторі звичайним способом пресуються таблетки - ядра двоопуклої форми, що передаються за допомогою спеціально транспортуючого пристрою на другий ротор, де наноситься покриття.

Головною перевагою даного методу покриття є виключення використання в технології розчинників. Тому пресовані покриття раціональні для таблеток гігроскопічних і чутливих до впливу вологи речовин (антибіотики).

З метою пролонгації ефекту діючої речовини вводять до складу як ядра, такі покриття. Покриття швидко розпадається в шлунку (початкова доза), а ядро (таблетка) розпадається поступово, підтримуючи певну постійну концентрацію речовини в організмі. Цей метод дозволяє подолати несумісність знаходяться в одній таблетці різних речовин, вводючи їх до складу оболонки і ядра.

### **Плівкові покриття**

Плівковим покриттям називається тонка (приблизно 0,05— 0,2 мм) оболонка, яка утворюється на таблетці після висихання нанесеного на її поверхню розчину плівкоутворювальної речовини.

### **Вони мають наступні переваги:**

1. Можливість виборчої розчинності таблеток у шлунку або кишечнику.
2. Регулювання швидкості адсорбції лікарських речовин.
3. Можливість поєднання в одній лікарській формі несумісних лікарських "речовин."
4. Збереження фізичних, хімічних і механічних властивостей ядер таблеток при нанесенні плівкових покриттів.
5. Збереження первісних геометричних параметрів таблеток, їх форми, маркування, фірмових позначень.
6. Зменшення маси обсягу плівкового покриття з порівняно з дражеровочними.
7. Можливість автоматизації процесу покриття, інтенсифікації виробництва і скорочення виробничих площ.

**В залежності від розчинності плівкові покриття поділяють на такі групи:**

- а) водорозчинні;
- б) розчинні в шлунковому соці; в) кишково-розчинні;
- г) нерозчинні.

Водорозчинні покриття та покриття, розчинні у шлунку. Водорозчинні покриття покращують зовнішній вигляд таблеток, коригують їх смак і запах, захищають від механічних пошкоджень. Покриття, розчинні у шлунку, оберігають таблетки від впливу вологи повітря; вони руйнуються в організмі протягом 10-30 хв. Для отримання водорозчинних покриттів поліетиленоксид і полівінілпіролідон наносять на таблетки у вигляді 20-30% розчинів в 50-90% етиловому або ізопропиловому спиртах, метилцелюлозу і натрієву сіль карбоксиметилцелюлози — у вигляді 4-7% водних розчинів.

Покриття, розчинні у шлунковому соку, представляють бензиламіно - і діетиламінобензилцелюлозою, д-амінобензоатом, сахарозою, глюкозою, фруктозою, манітом, вінілпіридином, зеином і желатином.

## **Кишково-розчинні покриття**

Кишково-розчинні покриття захищають лікарська речовина, що міститься в таблетці, від дії кислої реакції шлункового соку, захищає слизову шлунку від дратівної дії деяких ліків, локалізують лікарська речовина в кишечнику, пролонгуючи певною мірою його дію. Кишково-розчинні покриття володіють також більш вираженим, ніж у перерахованих вище груп покриттів вологозахисним ефектом.

Процес розчинення ентросолубильних оболонок в організмі обумовлений впливом на них комплексу ферментів і різних солубілізуючих речовин, що містяться в кишковому соку. Для отримання кишково-розчинних покриттів в якості плівкоутворювачів використовуються високомолекулярні з'єднання з властивостями поліелектролітів з великою кількістю карбоксильних груп. Вони дисоціюють в нейтральному або лужному середовищі з утворенням нерозчинних солей. Застосовуються природні речовини: шелак, карнаубський віск, казеїн, кератин, парафін, церезин, спермацет, цетиловий спирт, а також синтетичні продукти, стеаринова кислота в поєднанні з жирами та жовчними кислотами, бутілстеарат, фталати декстрину, моносукцинати ацетил-, метилфталилцеллюлози. Найчастіше для отримання кишково-розчинних покриттів використовують ацетилфталилцеллюлозу, як речовина, найбільш стійке до впливу шлункового соку. Перераховані плівкоутворювачі наносять на таблетки у вигляді розчинів в етиловому, ізопропиловому спирті, ацетоні або в сумішах зазначених розчинників. Для отримання забарвлених оболонок в розчині додають пігменти і барвники. Кишково-розчинні покриття витримують (2-4 год і більше) впливу шлункового соку, що дозволяє таким таблеток у незміненому вигляді пройти через шлунок; в кишковому ж соку вони розпадаються протягом 1 год, забезпечуючи вивільнення лікарської речовини в кишечнику.

## **Нерозчинні покриття.**

Основне призначення покриттів даного типу — захист таблетки від механічного ушкодження і від впливу атмосферної вологи, усунення неприємного запаху і смаку лікарської речовини, продовження його дії. До покриттів відносять етилцеллюлозу, монолаурат поліетиленсорбіта, поверхнево-активні речовини та ін Механізм вивільнення лікарської речовини з

таблеток з нерозчинними оболонками полягає в наступному. Після надходження таблетки в шлунково-кишковий тракт травні соки проникають в неї крізь мікропори оболонки та викликають або розчинення вмісту таблетки, або її набрякання. У першому випадку розчинені речовини дифундують через плівку в зворотному напрямку - в бік шлунково-кишкового тракту під впливом різниці концентрацій, у другому — відбувається розрив оболонки за рахунок збільшення обсягу таблетки, після чого лікарський речовина вивільняється звичайним чином.

#### **Вимоги до плівкотвірних речовин:**

1. Повна нешкідливість для організму.
2. Хороша розчинність в широко доступних органічних розчинниках.
3. Хороші плівкоутворюючі властивості.
4. Хімічна індиферентність.
5. Стійкість при тривалому зберіганні (збереження міцності, еластичності і розчинності).
6. Доступність.

#### **Способи нанесення плівкових покриттів**

Існують 3 способи нанесення плівкових покриттів на таблетки:

1. Занурення у розчин плівкоутворювальної речовини.
2. Нашарування в дражировочном котлі.
3. Отримання покриття у завислому шарі.

**Перший спосіб** заснований на зануренні таблеток по черзі то однією, то іншою стороною покриває розчин. Цей спосіб досить складний і придатний лише для нанесення на таблетки в'язких, але не надто клейких розчинів. В даний час у зв'язку з недостатньо високою виробник-ністю він застосовується рідко.

Найбільш широко застосовується спосіб нанесення плівкових покриттів в дражировочном котлі. Цей спосіб недорогий, підходить для розчинів практично будь-якої в'язкості, відрізняється високою продуктивністю. Для нанесення покриття двоопуклі таблетки поміщають в дражировочная котел, в період роботи він обертається зі швидкістю 20-25 об/хв.

Плівкове покриття незначно збільшує масу таблеток. Завдяки застосування легких органічних розчинників, виключається тривала стадія сушіння оболонок. Тривалість процесу нанесення плівкового покриття становить 2-4 ч.

Плівкові покриття можна наносити не тільки на таблетки, але і на гранули або на частки порошкоподібного матеріалу.

**Основним недоліком** нанесення плівкових покриттів в промислових масштабах є значне збільшення концентрації парів, часто отруйних і вогнебезпечних органічних розчинників у приміщеннях цехів, що вимагає прийняття відповідних заходів протипожежної безпеки, встановлення потужної припливно-витяжної вентиляції та безпеки працівників.

Установка замкнутого циклу УЗЦ-25 здатна вловлювати пари розчинників, регенерувати їх і знову пускати у виробництво. На цій установці виробляють таблетки ПАСК - Натрій (натрієва сіль парааміносалицилової кислоти) з плівковим кишково-розчинним покриттям.

### **Дражоване покриття**

**Дражированне** (від франц. dragee — нанесення цукрової оболонки) покриття — це найбільш старий тип таблеткових оболонок, застосовується з початку ХХ ст.

**Основне призначення оболонок** — захист таблеток від зовнішніх впливів, маскування неприємного смаку і запаху лікарської речовини, поліпшення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді до складу оболонок додають речовини, що захищають таблетку від впливу шлункового соку.

Таблетка-ядро повинна бути механічно міцна.

**Це зумовлено дією на таблетку при дражированні чотирьох факторів:**

- сумарна маса таблеток, що залежить від величини завантаження котла (з збільшенням завантаження і швидкості обертання котла зростає можливість руйнування таблеток);
- вільне падіння таблеток з верхньої точки обертового котла на нижню (ця сила прямо пропорційна масі таблеток і висоті, з якої вони падають);
- кінетична енергія обертових таблеток в котлі (таблетка не просто довільно падає, а створюється обертальний момент, сила якого залежить від маси таблетки і швидкості обертання котла);
- розклинюючий ефект рідин, застосовуваних при дражированні.

Таблетки, що підлягають дражированню, не повинні мати плоску форму, щоб уникнути їх злипання.



## Для дражування рекомендуються два типи таблеток:

- із середнім овалом поверхні, глибина кривизни становить близько 15% діаметра, висота по центру — 25-30% діаметра ( $p = 0,75 d$ );
- зі стандартною кривизною поверхні (малий овал), глибина кривизни становить 10% діаметра, висота по центру - не менше 25% діаметра таблетки ( $p = 1,1d$ ).

До 1975 р. на вітчизняних хіміко-фармацевтичних заводах існувала технологія покриття таблеток методом цукрово-мучного дражування.

### Стадії технологічного процесу дражування таблеток:

1. Обволікання, або грунтовка.
2. Нашарування, або накатка.
3. Згладжування, або полірування.
4. Глянцювання.

**Обволікання, або грунтовка**, полягає в тому, що рухомі таблетки в дражировочном котлі зволожують цукровим сиропом 64-70% концентрації і обсипаються пшеничним борошном або ж її сумішшю з магнію карбонатом основним. Після обсипання таблетки обертаються 25-30 хв, після чого їх сушать теплим повітрям (40-50 °C) протягом 30-40 хв. Операції зволоження таблеток, обсипання, вільного обертання і сушіння повторюють 2-3 рази. Стадія обгорткування, у разі необхідності, застосовується для ізоляції таблетки-ядра від проникнення вологи, особливо в перші моменти зволоження таблеток. За стадією обволікання слід стадія нашарування, або накатки. В усьому технологічному циклі дражування — це найважливіша стадія, так як саме тут відбувається, в основному, освіта всієї оболонки. На цій стадії одні заводи застосовують цукрово-борошняне тісто для **нашарування**, інші - таблетки зволожували цукровим сиропом і обсипали магнію карбонатом основним або сумішшю його з пшеничним борошном у рівних кількостях. Після одноразової подачі цукрово-борошняного тіста таблеткам дають вільне обертання, перемішуючи їх в котлі протягом 30-40 хв. Потім таблетки сушать теплим повітрям 20-30 хв. Операції подачі тесту, вільного обертання, сушіння таблеток повторюють багаторазово, до одержання певної маси таблеток. За стадією нашарування слід стадія згладжування, або полірування, яку здійснюють за допомогою цукрового сиропу з додаванням невеликих кількостей желатину (до 1%) і барвників. На цій стадії

відбувається видалення нерівностей, шорсткостей. Останньою стадією процесу дражування є стадія глянцеування, тобто додання таблеткам блиску, товарного вигляду.

### **Її здійснюють двома способами.**

- Застосовуючи перший спосіб, готують глянцевоочную масчатку.

Глянцевоочную масчатку в кількості 0,05—0,06% руками наносять на обертові теплі таблетки і дають вільне обертання таблеткам 30-40 хв. Потім таблетки обсипають невеликою кількістю тальку для прискорення отримання глянцеу.

Стадії суспензійного методу дражування таблеток.

1. Нанесення покриття на таблетки з нефарбованої суспензії.
2. Нанесення покриття на таблетки з пофарбованої суспензії або пофарбованого сиропу.
3. Глянцевание таблеток.

Суспензійного дражування таблеток здійснюють як на звичайних дражировочні котлах, так і на автоматичних лініях фірм «Штенберг» (Німеччина) і «Пеллегріні (Італія).

### **Технологічний режим дражування полягає в наступному.**

У дражировочний котел завантажують таблетки-ядра в кількості 25-30% від обсягу котла, попередньо обкатаних і обеспиленним. Включають привід котла і на обертові таблетки подають 2-2,5% суспензії методом поливу або ж розбризкування з допомогою форсунки. Таблеткам дають «раскататися» 4-5 мін. Кут нахилу котла до горизонталі становить 45°, швидкість обертання — 20-25 об/хв. Після чого таблетки сушать теплим повітрям 40-45 °С протягом 3-4 хв.

Операції подачі суспензії, обкатки і сушіння повторюють багаторазово, до одержання певної маси таблеток.

Про режим нанесення пофарбованого покриття на основі пофарбованої суспензії або пофарбованого сиропу і глянцеуванні таблеток говорилося вище.

Суспензійний метод покриття таблеток оболонками дозволив автоматизувати процес, зменшити витрати, підвищити продуктивність праці в 3-5 разів.

### **Нова технологія поліпшила якість покритих оболонками таблеток:**

- а) знизилася їх середня маса;
- б) покращити товарний вигляд;
- в) підвищилася стабільність покритих оболонками таблеток —термін придатності препаратів збільшився з 1 року до 4 років;
- г) виключено харчовий продукт - борошно, що приводила дорозтріскування покриття.

### **Тритураційні таблетки**

Таблетки, одержувані формуванням зволжених мас, називаються тритураційними таблетками (*Tabulettae friabiles*). На відміну від пресованих, тритураційні таблетки не піддаються дії тиску; зчеплення частинок цих таблеток здійснюється в результаті аутогезії при висушуванні, тому таблетки володіють малою міцністю.

Тритураційні таблетки виготовляють у випадках, якщо використання тиску з яких-небудь причин небажано (наприклад, таблетки нітрогліцерину, коли при використанні тиску може статися вибух), або дозування лікарського речовин мала, а додавання великої кількості допоміжних речовин недоцільно. Виготовити такі таблетки з-за малого розміру (1-4 мм) і маси лікарської речовини (20-40 мг) на серійних таблеткових пресах технічно складно, а в більшості випадків неможливо. Тритураційні таблетки доцільно виготовляти в тих випадках, коли необхідні таблетки швидко і легко розчиняються у воді (таблетки для приготування очних крапель та ін'єкційних розчинів), так як для них не потрібні антифрикційні речовини, що є, як правило, нерозчинними у воді сполуками.

Тритураційні таблетки отримують з подрібнених лікарських і допоміжних речовин. У їх якості використовують лактозу, сахарозу, глюкозу, крохмаль і їх суміші. Порошкоподібну суміш зволожують найчастіше етанолом (40— 95%), він береться в точно визначеному кількості до отримання пластичної, але не в'язкої маси. Для формування тритураційних таблеток створені спеціальні досить складні машини з продуктивністю до 200 тис. таблеток у зміну. Завантажувальна воронка машин заповнюється кашкоподібної масою, яка з допомогою крилатої мішалки втирається в перфоровані пластини — наскрізні, циліндричної форми отвори, виготовлені з хімічно стійкого матеріалу (пластмаса, ебоніт, нержавіюча

сталь). Далі втерта маса виштовхується з платівок системою невеликих пуансонів, і утворилися таблетки висушуються безпосередньо в матриці, на повітрі або по транспортній стрічці передаються на сушіння в сушильні шафи (температура сушіння 30-40 °С).

Тритураційні таблетки стандартизують по вмісту діючих речовин та фізико-хімічними показниками відповідно до фармакопейної статті «Таблетки». Тритураційні таблетки не відчують на механічну міцність, а визначення розпадаємості і розчинності мають деякі відмінності.

### **Фасування, пакування і маркування таблеток**

Таблетки випускаються в різній упаковці, розрахованої для придбання хворими або лікувальним закладом. Застосування оптимальної упаковки — основний шлях запобігання зниження якості таблетованих препаратів при зберіганні. Тому вибір виду упаковки та пакувальних матеріалів вирішується у кожному конкретному випадку індивідуально, в залежності від фізико-хімічних властивостей входять до складу таблеток речовин.

Одним з найважливіших вимог, що пред'являються до пакувальних матеріалів, є захист таблеток від впливу світла, атмосферної вологи, кисню повітря, мікробної обсіменіння.

Для пакування таблеток в даний час використовуються такі традиційні пакувальні матеріали, як папір, картон, метал, скло (картонні конвалюти, скляні пробірки, металеві пенали, склянки на 50, 100, 200 і 500 таблеток, залізні банкізи впресованної кришкою на 100-500 таблеток).

Поряд з традиційними матеріалами широко застосовуються плівкові упаковки з целофану, поліетилену, полістиролу, поліпропілену, Полівінілхлориду і різних комбінованих плівок на їх основі. Найбільш перспективні плівкові контурні упаковки, одержувані на основі комбінованих матеріалів методом термосваривання: безъячейковая (стрічкова) і ячейковая (блістерна). Для стрічкової упаковки широко застосовуються в різних поєднаннях: ламінована целофанова стрічка, алюмінієва фольга, ламінований папір, полімерна плівка, ламінована поліестером або нейлоном. Упаковку виготовляють, застосовуючи термосварування двох суміщених матеріалів. Упаковку здійснюють на спеціальних автоматах (А1-АУ3-Т і А1-АУ4-Т).

Ячейкова упаковка складається з двох основних елементів: плівки, з якої термоформування отримують комірки, і термозварювальної або самоклеючої плівки для заклеювання осередків упаковок після заповнення їх таблетками. Як термоформуючої плівки найчастіше застосовується жорсткий (непластифікований) або слабкопластифіцирований полівінілхлорид (ПВХ) товщиною 0,2—0,35 мм і більше. Плівка ПВХ добре формується і термозклеюється з різними матеріалами (фольгою, папером, картоном, покритими термолаковим шаром). Це найбільш поширений матеріал, що використовується для упаковки негігроскопічних таблеток.

Для гігроскопічних лікарських препаратів рекомендується використовувати поліпропілен, але він важче піддається формуванню, крім того, він більш жорсткий, ніж ПВХ. Полістирол також добре формується, але із-за високої вологопроникності застосовується рідко. В якості плівки, призначеної для закривання осередків, частіше використовують алюмінієву фольгу. З внутрішньої сторони вона покрита клеєм або термозклеюючою плівкою, з зовнішнього-лаком. Алюмінієва фольга непроникна для парів води і газів, добре охороняє препарати від проникнення запахів. Упаковка, що має в якості одного з шарів алюмінієву фольгу, відрізняється меншою проникністю, а складається цілком з алюмінієвої фольги— забезпечить високу герметичність.

Термоформована плівка з рулону безперервно змотується і надходить на обертовий барабан формування, де вона розігрівається інфрачервоними випромінювачами до пластичного стану і потім з допомогою вакууму присмоктується до клітинок барабана, приймаючи необхідну форму. Далі плівка надходить на направляючий стіл, де відбувається завантаження осередків плівки таблетками. Потім плівка зверху покривається алюмінієвою фольгою або папером, змотана з рулону і з допомогою двох барабанів термосклеєнки - холодного, приводного і гарячого, вільно обертається, склеюється з нею. Стрічка з таблетками вирубується на вирубному штампі. Готові упаковки по лотку опускаються з автомата, а решта вирубані стрічка змотується в рулон, потім видаляється з машини.

Продуктивність автоматів 3600-9600 упаковок на годину.

На всі види упаковок наносять наступні відомості: міністерство, завод-

виробник, найменування таблетованого препарату російською та латинською мовами, кількість таблеток, склад, номер серії та ціну.

Коробку склеюють бандероллю з обгорткового паперу або скотчем. На коробку наклеюють етикетку з паперу етикеткової або писального з позначенням товару, заводу-виробника, номера серії, кількості упаковок.

Коробки укладають в контейнер або упаковують у фанерний ящик або дощатий. Дно і стінки ящика вистилають обгортковим папером, вільний простір заповнюють лігніном. У ящик вкладають пакувальний лист.

#### Умови зберігання таблеток

Умови зберігання в чому впливають на стабільність лікарських речовин в таблетках і на їх фізико-хімічні показники (міцність, розпадаємость). При зберіганні в надмірно сухому повітрі таблетки втрачають вологу, що є однією з основних причин їх цементації і, як наслідок, майже повної втрати здатності розпадатися. При підвищеній вологості повітря, зазвичай, зменшується міцність таблеток, час розпадаємости при цьому може як збільшуватися, так і зменшуватися. Негативний вплив на якість таблеток також надають підвищення температури повітря і дія прямих сонячних променів. Тому таблетки зберігають при кімнатній температурі в сухому, захищеному від світла місці. Після року зберігання перевіряють розпадаємость таблеток у відповідності з вимогами ГФ.

### **6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми**

Розробка методів нанесення оболонки на таблетки шляхом пресування, а також використання ряду інших технологічних принципів, значно розширили проблему таблетування і відкрили шляхи для вдосконалення таблеток як лікарської форми та створення нових препаратів пролонгованої дії.

#### **Багатошарові таблетки**

Багатошарові (шаруваті) таблетки дають можливість поєднувати лікарські речовини, несумісні за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах, пролонгувати дію лікарських речовин в певні проміжки часу і регулювати послідовність їх всмоктування. З допомогою багатошарових таблеток можна домогтися пролонгації дії лікарської речовини. Очевидно, що спочатку впливатиме доза речовини, що вміщена в оболонці, а потім (припустимо, через 3 год) почне проявляти дію дозатого ж лікарської речовини, яка вміщена в середині таблетки. Якщо в шарах таблетки будуть знаходитися

різні лікарські речовини, то дія їх проявиться диференційовано, послідовно, в порядку розчинення шарів.

#### Таблетки з нерозчинним скелетом

Перспективні також таблетки з нерозчинним скелетом. Лікарська речовина з нього поступово вивільняється вимиванням. Таку таблетку порівнюють із губкою, пори якої заповнені розчинної субстанцією (сумішшю лікарської речовини з розчинним наповнювачем - - цукром, лактозою, поліетиленгліколемі т. д.). Таблетки не розпадаються в травному тракті і зберігають геометричну форму. Матеріалом для скелета служать деякі неорганічні (сульфат барію, гіпс, дво - і тризаміщені фосфат кальцію, титану діоксид) і органічні (поліетилен, поліхлорвініл, тугоплавкі воски, мила алюмінієві та ін) речовини. Скелетні таблетки можуть бути отримані шляхом простого пресування лікарських речовин, що утворюють скелет. Вони можуть бути також многослой-ними, наприклад тришаровими, причому лікарська речовина знаходиться переважно в середньому шарі. Розчинення його починається з бічної поверхні таблетки, в той час як з великих поверхонь (верхній і нижній) спочатку дифундують тільки допоміжні речовини з середнього шару через капіляри, що утворилися в зовнішніх шарах.

#### Таблетки з іонітами

Продовження дії лікарської речовини можливо шляхом збільшення молекули лікарської речовини осадженням його на іонообмінній смолі. Речовини, пов'язані з іонообмінної смолою, стають нерозчинними та їх звільнення з таблеток у травному тракті засноване виключно на обміні іонів. Швидкість вивільнення лікарської речовини змінюється в залежності від ступеня подрібнення іоніту (частіше використовують зерна розміром 300-400 мкм), а також від кількості розгалужених його ланцюгів.

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

#### Питання:

1. Що таке таблетки як лікарська форма?
2. Вкажіть основні групи допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток.
3. В яких випадках у виробництві таблеток застосовують розріджувачі?
4. Поясніть призначення зв'язуючих речовин. В яких випадках

застосовують сухий зв'язуючі речовини?

5. Що таке розпушуючі речовини? На які групи вони поділяються за механізмом дії?

6. Наведіть приклади допоміжних речовин, що викликають руйнування таблетки за рахунок їх набухання.

7. Вкажіть призначення ковзних речовин. На які умовні групи їх поділяють?

8. З якою метою у таблеточному виробництві використовується крохмали до яких груп допоміжних речовин його можна віднести?

9. З якою метою у таблеточному виробництві застосовують цукор?

10. У чому сутність процесу гранулювання і з якою метою порошкоподібні речовини перед проходять етап гранулювання?

### **Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:**

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

### **Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть способи гранулювання, що застосовуються у таблеточному виробництві та їх відмінні особливості.
2. Поясніть принцип вологого гранулювання. Якими способами воно здійснюється?
3. Що таке сухе гранулювання, як воно здійснюється і в яких випадках застосовується?
4. Які способи гранулювання є технічно більш досконаліми і перспективними. Чим це можна пояснити?
5. Що таке обкатка гранул і з якою метою вона проводиться?
6. Які лікарські речовини можуть таблетироватися без гранулювання?
7. Як можна поліпшити технологічні властивості порошків і здійснити пряме пресування?
8. Назвіть основні вузли РТМ і поясніть принцип її роботи.
9. Що являє собою таблеткова машина подвійного пресування?
10. Поясніть призначення покриттів, що наносяться на таблетки.
11. Вкажіть покриття, що наносяться на таблетки способом на-рацівання (дражування) і перерахуйте стадії цього процесу.
12. У чому полягає сутність і переваги методу дражування з використанням суспензій?
13. Що таке плівкове покриття? Як вони поділяються в залежності від розчинності?
14. Наведіть приклади речовин, що утворюють плівкові покриття, розчинні у кишковому соку.
15. Якими способами наносять плівкові покриття на таблетки?
16. Що таке пресоване покриття?
17. Як отримують багатошарові таблетки?
18. Що таке каркасні таблетки і якими способами їх отримують?
19. Що являють собою тритураційні таблетки і з яких стадій складається процес їх отримання?
20. Вкажіть основні показники, що визначають якість таблеток.



21. Як визначається середня маса таблетки і які відхилення від середньої маси допускаються в окремих таблетках?
22. Вкажіть межі допустимих відхилень у змісті існуючих речовин в таблетках.
23. Якою повинна бути міцність таблеток? Як її оцінити?
24. Як визначається розпадаємість таблеток? Які вимоги щодо розпадаємості пред'являє ГФ до таблеток, непокритими вкриті оболонкою?
25. Які вимоги щодо розпадаємості пред'являє ГФ до таблеток з покриттям, розчинним у кишечнику?
26. Назвіть фактори, що впливають на біологічну доступність діючих речовин в таблетках.
27. Вкажіть вимоги, що пред'являються ГФ, щодо розчинення діючих речовин з таблеток. Опишіть спосіб визначення.
28. Що являють собою драже і гранули як лікарські форми? Оцініть їх перспективність. Дайте визначення.
29. З чого складається процес отримання драже і гранул?
30. Які допоміжні речовини застосовуються у виробництві драже і гранул?
31. За якими показниками контролюється якість драже і гранул?
32. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді драже та гранул.

#### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

#### **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

##### **Основна:**

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х.: НФаУ, 2015. - 374 с
3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. –Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

7. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
8. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
9. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
12. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
14. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
16. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
17. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
18. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
19. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
20. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
21. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
22. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.
23. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
24. Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review /
25. H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
26. Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980

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

### Електронні інформаційні ресурси

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ  
<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ – [Електронний ресурс]. – Режим доступу:  
<http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
11. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

### Лекції № 14

**Тема: «Виробництво медичних мікрокапсул. Методи мікрокапсулювання.- 2 год.**

**Актуальність теми:** Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефективність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільовою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та

безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індивідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я. Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

**Мета:** Ознайомитись з промисловим виробництвом желатинових капсул і мікрокапсул, з технологіями їх виробництва, знати контроль якості, пакування та маркування готового продукту.

**Основні поняття:**

*Тверді капсули* призначені для дозування сипких порошкоподібних і гранульованих речовин.

*Тверді капсули* призначені для дозування сипких порошкоподібних і гранульованих речовин.

*Спансули* - це тверді желатинові капсули для внутрішнього застосування, що містять суміш мікрокапсул (мікродраже) з різним часом розчинення

**Структурно-логічна схема змісту лекції**

1. Технологічна схема виробництва м'яких желатинових капсул.
2. Характеристика твердих желатинових капсул.
3. Упаковка та зберігання капсул.
4. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.
5. Фізичні методи мікрокапсулювання.
6. Характеристика хімічних методів отримання мікрокапсул.
7. Стандартизація мікрокапсул.
8. Лікарські форми з мікрокапсул

## Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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

- 1) спеціальні резервуари з желатинової маси для приміщення в них різних доз лікарських речовин;
- 2) готові дозовані ЛФ-желатинові капсули і мікрокапсули, заповнені порошкоподібними, гранульованими, пастоподібних і рідкими лікарськими речовинами.

*Тверді капсули* призначені для дозування сипких порошкоподібних і гранульованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кінцями складаються з двох частин: корпусу і кришечки; обидві частини повинні вільно входити одна в іншу, не утворюючи зазорів.

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

Отримання м'яких желатинових капсул.

Складається з наступних операцій:

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

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

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

В даний час велике поширення набувають капсулювання ЛФ. Капсули - це дозована ЛФ, що складається з лікарської сировини, укладеного в оболонку. Вони

призначені для орального, рідше ректального і вагінального застосування. Капсули можуть бути прозорими або непрозорими, пофарбованими або незабарвленими, але вони не повинні мати повітряних включень, механічних забруднень, вм'ятин і напливів. Допустимі відхилення середньої маси кожної капсули не повинні перевищувати  $\pm 10\%$ , якщо немає інших вказівок.

## МІКРОКАПСУЛИ

Мікрокапсулування — це технологічний процес уміщення в тонку оболонку мікроскопічних твердих, рідких або газоподібних речовин, яка забезпечує ізоляцію їх від зовнішнього середовища. Мікрокапсули мають вигляд окремих частинок або агломератів розміром від 1 до 5000 мкм. У медичній практиці найчастіше вживаються мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм. Технологія утворення оболонок останнім часом настільки удосконалилась, що дозволяє наносити покриття на частинки розміром менше 1 мкм. Такі частинки з оболонкою називають нано-капсулами, а процес їх утворення — нанокапсулуванням. Форма мікрокапсул визначається агрегатним станом їхнього вмісту і методом одержання: рідкі і газоподібні речовини надають мікрокапсулам кулясту форму, тверді — овальну або неправильну геометричну форму. У фармацевтичній промисловості мікрокапсулування набуло широкого застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак неприємних лікарських речовин (рицинової олії, риб'ячого жиру, екстракту алое, кофеїну, хлорамфеніколу, бензедрину), перетворюють рідини в сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини в потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують сипкість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення. Більшість фармацевтичних препаратів виробляють у мікрокапсулованому вигляді для збільшення тривалості терапевтичної дії при пероральному введенні в організм з одночасним зниженням максимального рівня концентрації препарату в організмі. Цим способом досягається скорочення, принаймні, удвічі кількості прийомів препарату і ліквідація подразливої дії на тканини через прилипання таблеток до стінок шлунка. Гастролабільні препарати поміщають в оболонки, стійкі в кислих середовищах, які руйнуються в слаболужних і нейтральних середовищах кишечника. Важлива сфера застосування мікрокапсулування у фармації —

поєднання в одній дозі лікарських речовин, несумісних при змішуванні у вільному стані. Мікрокапсуловані препарати краще зберігати і зручніше дозувати.

### **БУДОВА МІКРОКАПСУЛ**

Мікрокапсули складаються із речовини, яку капсулюють, і матеріалу, з якого виготовляють, оболонку. Речовина, яку капсулюють, називається вмістом і утворює ядро мікрокапсул, а матеріал, що капсулує, утворює оболонку. Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза, або ядро) може складати 15—99 % від їхньої маси. Він може коливатися в залежності від методу й умов одержання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності поверхнево-активних речовин), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і речовини, що капсулується і т. ін. Внутрішня фаза може являти собою індивідуальну речовину, суміші, дисперсії або розчини речовин. До складу вмісту мікрокапсул може входити інертний наповнювач як середовище, в якому диспергувалась активна речовина, або він необхідний для подальшого функціонування основного компонента ядра. Товщина оболонки коливається від 10 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатшаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників і т. ін. Товщина стінок мікрокапсул зменшується зі збільшенням кількості інкапсулованої речовини або зменшенням розміру самих мікрокапсул. Для оболонок мікрокапсул використовують велику кількість натуральних і синтетичних сполук, які утворюють плівку. Ці оболонки добре прилипають до інкапсульованої речовини, забезпечуючи герметичність, еластичність, певну проникність, міцність і стабільність при зберіганні. Більшість речовин є інертними у звичайних умовах і дозволеними до медичного застосування. Типовими матеріалами оболонок є органічні полімери: білки (желатини, альбумін), полісахариди (декстрини і камеді), воски, парафін, похідні целюлози (метил-, етил-, ацетил-, ацетилфталіл-, нітро-карбоксіетилзаміщені), спирт полівініловий, полівілацетат, полівінілхлорид, поліетилен та інші, поліакриламід, полісульфіди, полікарбонати, поліефіри, поліаміди, різні кополімери, а також неорганічні матеріали — метали, вуглець, силікати тощо. За розчинністю матеріали оболонок поділяють на водорозчинні (желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, кислота поліакрилова та ін.), водонерозчинні (силікони, латекси, поліпропілен, поліамід і т. ін.), ентперосолубільні (зеїн, шелак, спермацет, ацетилфталілцелюлоза тощо). Вибір матеріалу оболонок залежить від

призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулування. За технологічним принципом і в залежності від вмісту пластифікаторів розрізняють 2 типи капсул: тверді і м'які. М'які капсули можуть мати сферичну, яйцеподібну, продовгувату або циліндричну форму з напівсферичними кінцями, зі швом або без нього. Капсули можуть бути різних розмірів, вмістимістю від 0,1 до 1,5 мл. У них інкапсулюють в'язкі рідини, масляні розчини, пастоподібні ЛВ, які не вступають у взаємодію з формоутворюючою речовиною - желатином. Вміст капсул може складатися з одного або більше ЛС з можливим введенням різних ВВ, дозволених до медичного застосування. Виготовлення м'яких капсул в заводських умовах проводиться двома методами: краплинним і пресуванням. У лабораторних умовах допускається одержання м'яких капсул методом занурення. Тверді капсули призначені для дозування сипучих порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають циліндричну форму з напівсферичними кінцями і складаються з двох частин - корпусу і кришечки, які повинні вільно входити одна в іншу, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замку» вони можуть мати спеціальні канавки або виступи. Залежно від середньої вмістимості їх випускають 8-ми розмірів (ГФ 11 с. 143). Тверді капсули отримують методом занурення.

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

- Для твердих капсул
- Для м'яких капсул
- Приготування желатинової маси
- Виготовлення (формування) оболонок капсул
- Виготовлення оболонок капсул, їх наповнення і запаювання;
- Сушка половинок капсул, зняття зі штифтів
- Промивання та сушка капсул
- Комплектація половинок капсул
- Стандартизація, пакування та маркування готової продукції
- Наповнення капсул
- Стандартизація, пакування та маркування готової продукції

Технологічні схеми отримання препаратів в м'яких і твердих капсулах відрізняються, тому наповнення оболонок м'яких капсул проводиться відразу



після їх виготовлення, а твердих - після їх сушіння і комплектації. У більшості випадків процес наповнення твердих капсул може проводитись на інших підприємствах. Для отримання капсул застосовують плівкоутворювальні високомолекулярні речовини, здатні створювати еластичні плівки і мають певну міцність. Одним з найбільш розповсюджених формотворчих матеріалів для виробництва капсул є желатин. Для отримання стабільної капсульної оболонки до складу желатинової основи можуть входити різні ВВ: пластифікатори (гліцерин, сорбіт та ін.), Стабілізатори (натрію метабісульфіт, натрію бензоат), консерванти (саліцилова кислота, ніпагін), ароматизуючі речовини (етилванілін, фруктові есенції, ефірні олії), барвники (тартразин, індиго, кислотний червоний 2С), пігменти (титану двоокис білого кольору). Оцінку якості капсул проводять відповідно до вимог ДФУ, ГФ 11 вид. або іншої НТД. Капсули повинні випускатися з щільно закритій упаковці, що оберігає від впливу вологи. Найчастіше використовують контурну, скляну або полімерну тару. Серед інших капсульованих ЛФ необхідно виділити тубатіни, ректальні капсули і спансули.

Тубатіни - це дитяча ЛФ, що представляє собою м'які желатинові капсули з «подовженою шийкою» і призначена для маленьких дітей, які не вміють ковтати таблетки. При надкушуванні шийки капсули дитина висмоктує вміст. Одним з різновидів м'яких капсул є ректальні желатинові капсули. Ректальні капсули мають форму «витагнутої» каплі об'ємом від 0,6 мл до 1,8 мл і складаються з тонкого шару желатину, поверхня якого при змочуванні водою ослизнюється, що полегшує її застосування. Такі капсули на відміну від жиркових супозиторіїв стійкі в умовах підвищених температур (45-50 ° С), значно швидше вивільняють ЛВ, не чинять подразнюючої дії на слизову кишечника. Желатинова оболонка під впливом слабо-основного секрету прямої кишки (рН 7,3 - 7,6) набухає і в такому стані навіть слабка перистальтика стінок прямої кишки достатня для її розриву за місцем шва і вивільнення вмісту.

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

*Мікрокапсули* являють собою окремі частинки сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівко-утворюючого матеріалу різноманітної природи. Частинки менше 1 мкм

називаються Нанокапсули. Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза або ядро) може досягати 15-99% їхньої маси. Ця величина може коливатися в залежності від методу та умов отримання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності ПАР), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і інкапсулюємої речовини тощо. Внутрішня фаза може являти собою індивідуальна речовина, суміші, дисперсії або розчини речовин. У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах ЛВ (касторове масло, рибачий жир, екстракт алое, кофеїн, хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини в сипучі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення БАВ в потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, покращують сипучість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення. Товщина оболонки коливається від 0,1 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатшаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до впливу води, органічних розчинників і т.д. Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулювання. Ці ж фактори визначають і будова мікрокапсул. В даний час виділяють наступні основні типи мікрокапсул:

- З одного оболонкою; подвійний або багатшаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки з яких-небудь причин не може бути завдано безпосередньо на капсульовану речовину, то виробляють проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом в іншій матеріал. Тверда оболонка має двошарову структуру.
- «Капсула в капсулі» і емульсія в мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі в спільній оболонці. При необхідності укладення речовин в загальну оболонку можливе виготовлення «капсул в капсулі», коли всередині зовнішньої оболонки в середовищі однієї з речовин поміщена одна або декілька мікрокапсул іншої речовини.

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

- непроникна для ядра і навколишнього середовища;
- напівпроникна;

- проникний для ядра.

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

Суть фізичних методів мікрокапсулювання полягає в механічному нанесенні оболонки на тверді або рідкі частинки ЛР. До фізичних методів відносяться методи напилення в псевдо-зрідженому шарі або у вакуумі, екструзією, розпиленням, Дражирування, диспергування та ін. Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання засновані на розправі фаз і відрізняються простою апаратурою, високою продуктивністю, можливістю укладати в оболонку ЛР в будь-якому агрегатному стані (тверда речовина, рідина, газ). Вони дозволяють отримувати мікрокапсули різних розмірів і із заданими властивостями, а також використовувати виключно широкий асортимент плівко-утворювачів і отримати оболонки з різними фізико-хімічними властивостями (різної товщини, пористості, еластичності, розчинності та інших.). При отриманні мікрокапсул цими методами ЛР диспергується в розчині або розплаві плівко-утворюючої речовини.

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

Слід підкреслити, що така класифікація, в основу якої покладена природа процесів, що протікають при мікрокапсулюванні, досить умовна, оскільки на практиці часто використовується поєднання різних методів. Якість отриманих мікрокапсул оцінюють за такими параметрами: Органолептичні показники, фракційний склад, насипна маса, сипучість, відносна щільність, швидкості вивільнення вмісту з мікрокапсул, якісний і кількісний вміст БАР. В даний час діапазон областей практичного використання мікрокапсульованих препаратів дуже великий - від медицини до космічних досліджень. У медицині самі мікрокапсули, як ЛФ використовуються вкрай рідко, проте їх часто включають до складу інших ЛФ. На основі мікрокапсул виготовляють такі ЛФ, як емульсії, суспензії, мазі, супозиторії, ретард-капсули, ретард-таблетки, препарати для параєтерального застосування. Тривають дослідження з використання мікрокапсул в ін'єкційних та очних формах, імплантаційних таблетках і в інших лікарських системах пролонгованої дії.

## Список використаних джерел:

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

## Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

### Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В.
2. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності
4. «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
5. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. –Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
7. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
8. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
9. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
10. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick.
11. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
12. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
13. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство

- «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
17. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
  18. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
  19. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
  19. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
  20. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
  21. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.
  22. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
  - Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review /
  23. H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
  24. Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980
  25. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. [Llusa](#), E. [Faulhammer](#), S. [Biserni](#) [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

### Електронні інформаційні ресурси

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ <http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»

10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
11. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

## Лекції № 15

**Тема: «М'які лікарські форми. Характеристика, класифікація.**

**Мазеві основи. , допоміжні речовини.- 2 год.**

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

здоров'я.

**Мета:** познайомитись з основними етапами промислового виготовлення м'яких лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику фармацевтичної розробки м'яких лікарських форм, та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості.

**Основні поняття:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**План і організаційна структура лекції:**

№№ п.п.	вні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції	Тип лекції, нащення лекції.	розподіл часу.
1	2	3	4	5
П1.  2.	<b><i>Підготовчий етап</i></b> Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації. <b><i>Основний етап</i></b> Викладення лекційного матеріалу.		Лекція комбінова	1%  2%
П3.	План: 1. Що таке м'які лікарські форми та їх класифікація 2. Визначення емульсії, суспензії, якЛФ, область застосування. 3. 3. Особливості приготування емульсійних і	I  II  III	Слайди	90%



<p>суспензійних препаратів.</p> <p>3. Метод отримання и обладнання, які використовується в виробництві м'яких лікарських форм.</p> <p>4. Якими методами получають мазі , креми, гелі на фармацевтичних заводах?</p> <p>5. Які фактори обумовлюють стійкість суспензій и емульсій?</p> <p>6. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензійи емульсій</p> <p>7. З яких стадій складається процесотриманих дисперсійних препаратів?</p> <p>8. Які препарати використовують при виготовленні суспензійи емульсій?</p> <p>9. Який принцип</p>		<p>Список літератури, питання, завдання.</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------	--

	роботи турбінних мішалок і РПА?			
	10.Сучасний стан розвитку фармацевтичної промисловості.			
III	<b>Заключний етап</b>			2%
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			3%
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			2%
	Завдання для самопідготовки студента.			

### Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Що таке м'які лікарські форми та їх класифікація
2. Визначення емульсії, суспензії, як ЛФ, область застосування.
3. Особливості приготування емульсійних і суспензійних препаратів.
3. Метод отримання и обладнання, які використовується в виробництві м'яких лікарських форм.
4. Якими методами получают суспензії и емульсії на фармацевтичних заводах?
5. Які фактори обумовлюють стійкість суспензій и емульсій?
6. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензій и емульсій?
7. З яких стадій складається процес отриманих дисперсійних препаратів?
8. Які препарати використовують при виготовленні суспензій и емульсій?
9. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА? Б. Тести для самоконтролю з еталон відповідей. В. Задачі для самоконтролю з відповідями.
10. Сучасний стан розвитку фармацевтичної промисловості.

### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Мазь - м'яка ЛФ, призначена для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки. Мазі складаються з основи і одного або декількох лікарських речовин, рівномірно в ній розподілених. До складу мазей входять стабілізатори, консерванти.

Характеристика і класифікація. Мазі широко застосовуються в різних областях медицини: при лікуванні дерматологічних захворювань, в

отоларингології, хірургічної, проктологічній, гінекологічній практиці, а також як засіб захисту шкіри від несприятливих зовнішніх впливів (органічні речовини, кислоти, луги). Останнім часом мазі застосовуються і для впливу на внутрішні органи і весь організм з метою лікування, профілактики і діагностики захворювань.

У формі мазей застосовуються лікарські речовини, які стосуються усіх фармакологічних груп: антисептики, анестетики, гормони, вітаміни, протигрибкові засоби, анальгетики, та ін.

Залежно від консистенції розрізняють: мазі, пасти, креми, гелі, лініменти. Вимоги до мазей:

1. Повинні мати м'яку консистенцію для зручності нанесення їх на шкіру і слизові оболонки і освітлювати на поверхні рівної суцільної плівки.

2. Лікарські речовини в мазях повинні бути максимально дисперговані і розподілені по всій мазі для досягнення необхідного терапевтичного ефекту і точності дозування лікарської речовини.

3. Чи повинні бути стабільні, не містити механічні включення.

4. Їх склад не повинен змінюватися при зберіганні і застосуванні.

5. Концентрація лікарських речовин і маса мазі повинна відповідати вписаної в рецепті.

Існують кілька класифікацій: за місцем застосування, характером дії і типу дисперсійної системи.

За місцем нанесення мазі:

- дерматологічні
- для носа
- стоматологічні
- вагінальні
- ректальні; за допомогою спеціальних шприців
- уретральні
- ректальні

Наприклад, мазі, що наносяться на слизову оболонку чутливі до мікроорганізмів, тому їх готують в асептичних умовах. Крім того, дисперсія очних мазей значно вище, ніж у дерматолог.

За характером дії:

1) мазі, надають місцеву дію на верхній шар шкіри або поверхню слизової оболонки;

2) мазі резорбтивної дії (резорбція - поглинання, всмоктування), глибина проникнення в шкіру або слизову оболонку, досягає кров. Русла і надає дію на весь організм (мазь «нитронг» - містить 2% масляний розчин нітрогліцерину і приймається для проф. Нападів стенокардії. Ефект настає через 30 - 40 хв і зберігається 3 - 5 ч).

З точки зору технології більше значення має класифікація за типом дисперсійної системи:

- гомогенні мазі;
- гетерогенні мазі.

Гомогенні - в них лікарські речовини розподілені в основі за типом розчину, тобто доведені до молекулярної дисперсності.

Гетерогенні - характеризуються наявністю міжфазної поверхні між лікарськими речовинами і основою.

Основи для мазей.

Основи забезпечують необхідну масу мазі і таким чином належну концентрацію лікарських речовин, м'яку консистенцію, справляють істотний вплив на стабільність мазей. Ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей, швидкість і повнота їх розробці багато в чому залежать від природи і властивостей основи. Наприклад, мазь кислоти борної 2% на консистентній емульсійній основі виявляють таку ж терапевтичну активність, як аналогічна мазь 10% концентрації, приготована на вазеліні. Яким чином, мазь слід розглядати як єдине ціле, а основу як активну частину мазі. До основам висувається ряд вимог:

- необхідні структурно-механічні властивості;
- не піддаватися мікробній контамінації;
- м'яка консистенція
- біологічна безпека;
- нейтральна реакція;
- легкість виділення з місця нанесення;

- фармакологічна індиферентність, не повинна чинити подразливої та сенсibiliзувальної дії, сприяти зберіганню початкового значення рН-шкіри або слизової оболонки;
- властивості основи повинні відповідати призначенню мазі;
- не змінюватися під дією чинників зовнішнього середовища
- фізико-хімічна стабільність
- не вступати в реакцію із введеними до неї лікарськими речовинами
- необхідна абсорбційна здатність

а) м'яка консистенція необхідна для зручності нанесення на шкіру і слизові оболонки.

б) Хімічна інертність основ гарантує відсутність взаємодії з лікарськими речовинами, зміни під дією зовнішніх факторів (повітря, світло, волога, температура) і, отже, забезпечується стабільність мазі.

в) відсутність алергенів, подразників і сенсibiliзуючої дії мазей залежить від нешкідливих біологічних основ.

г) важливо, щоб основи не порушували фізіологічних функцій шкіри. Зовнішній шар шкіри має кислою реакцією, яка перешкоджає розмноженню

мікроорганізмів. Тому збереження первісного значення рН шкіри має велике значення.

д) присутність мікроорганізмів може бути причиною повторного інфікування запаленої шкіри та слизової, а також зниження активності лікарських речовин.

е) велике значення має питання про легкість видалення залишків мазі з білизни, поверхні шкіри, особливо з їх волокнистих ділянок.

ж) властивості основи повинні відповідати меті призначення мазей.

Основи для поверхово діючих мазей не повинні сприяти глибині всмоктуванню лікарських речовин. Основи для мазей резорбтивної дії, навпаки, для забезпечення всмоктування лікарських речовин через шар шкіри. Основи захисних мазей повинні швидко висихати і щільно прилягати до поверхні шкіри. Відомо кілька класифікацій основ для мазей: за фізичними властивостями, за хімічним складом, джерела отримання і т.д.

Найбільш доцільною є класифікація за ступенем спорідненості властивостей лікарських речовин і основ, по можливості розчинення лікарських речовин і основ. Відповідно до цього принципу всі мазеві основи ділять на 3 групи: ліпофільні, гідрофільні, ліпофільні-гідрофільні основи.

*Класифікація мазьових основ.*

Найбільш прогресивною класифікацією мазевих основ є система, яка враховує здатність основи поглинати рідину, що узгоджується з технологічними принципами виготовлення мазей.

За цією класифікацією мазеві основи поділяють на чотири групи: гідрофобні, абсорбційні, водозмивні, водорозчинні.

До *гідрофобних* основ належать індивідуальні речовини і їхні суміші з яскраво виявленими гідрофобними властивостями (вазелін, петролатум, тваринні жири, рослинні і мінеральні олії).

До класу *абсорбційних* основ належить група основ, здатних інкорпорувати до 50 %і більше води або водних розчинів лікарських речовин з утворенням емульсій типу в/м (ланолін, гідролін).

До групи *водозмивних* основ належать емульсійні основи типу м/в, виготовлені з використанням поверхнево-активних речовин (ПАР), високогідрофільних неорганічних (бентоніти), органічних (водорозчинні естери целюлози) речовин та їх сумішей.

*Водорозчинні* мазеві основи об'єднують велику групу гідрофільних основ, утворених водорозчинними високомолекулярними сполуками синтетичного або природного походження. До них належать також численні гідрофільно-колоїдні основи — крохмальні, альгінкові, пектинові гідрогелі.

Основи для мазей		
Ліпофільні:	Гідрофільні:	Ліпофільно-гідрофільні:
1. Жири та їх похідні (жир свинячий, олії рослинні, жири гідрогенезовані)	1. Гелі високомолекулярних Вуглеводів та білків (крохмалю, ефірів, целюлози, желатину,	1. Адсорбційні (ліпофільна основа + емульгатори ПАВ)
2. Віски (віск		2. Емульсійні (ліпофільна основа +

бджолиний, спермацет, ланолін)	колагену)	емульгатори ПАВ + вода)
3. Вуглеводні основи (вазелін, петрлат, парафін, олія вазелінова, церезин)	2. Гелі синтетичних ВМС (ПЕО-400, ПЕО-1500, ПЕО-4000, ПВП та ін.	
4. Силіконові Основи (есирол-аеросильна та ін.)	3. Гелі неорганічних Сполук глинистих Мінералів (бентонітові основи)	

Ліпофільні основи - це різні в хімічному відношенні речовини, які мають яскраво виражену гідрофобність.

Сюди входять жири і їх похідні, воски, вуглеводні і силіконові основи. (Жири гідрогенізовані - продукти, одержувані при каталітичному гідрогенізованні масел рослинних. При цьому ненасичені гліцериди переходять

в граничні, і рідкі масла змінюють консистенцію на м'яку і тверду залежно від ступеня гідрогенізації. Гідрогенізовані жири стійкіші при зберіганні).

Гідрофільні основи - характерною особливістю є здатність розчинення у воді. Гідрофільні основи не залишають жирних слідів, краще змиваються з шкіри білизни.

Недоліком їх є мала стійкість до мікробної контамінації. Сюди входять гелі ВМ вуглеводів і білків, синтетичних ВМС, неорганічних речовин.

Ліпофільність-гідрофільні основи - в них можна легко вводити як водо-, так і жиророзчинні речовини, водні розчини лікарських речовин. Як обов'язкові компоненти сюди входить емульгатор ПАВ.

### **Технологія мазей.**

Головне завдання технології при виготовленні мазей полягає в тому, щоб лікарські речовини були максимально дисперговані і рівномірно розподілені по всій масі основи; консистенція мазі забезпечила б легкість нанесення і рівномірний розподіл по шкіри або слизової оболонки;

стабільність мазі гарантувала б незмінність її складу при застосуванні та зберіганні.

Технологія мазі складається з наступних стадій:

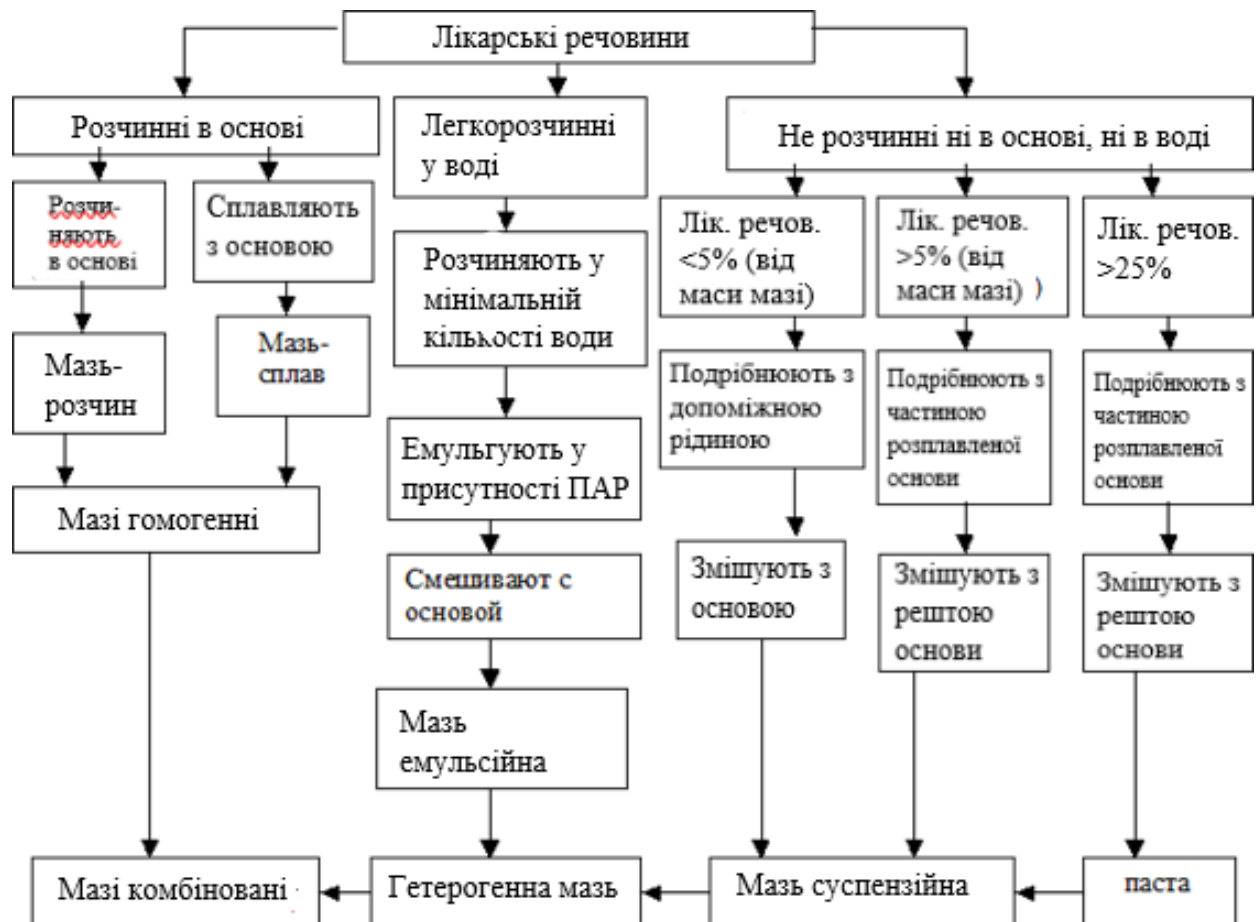
1. підготовка основи для мазей і лікарських речовин;
2. введення лікарських речовин в основу;
3. гомогенізація мазей;
4. стандартизація;
5. фасування і зберігання.

1. Підготовка основи для мазей. Основу розплавляють в бочці або баку (в кулі) і переміщують в варильний котел. Якщо кілька компонентів, плавляться починають з тугоплавких речовин. При необхідності фільтрують основу через полотно або марлю. Лікарська речовина подрібнюють просіюванням через сито.

2. Введення лікарських речовин в основу. Додавання лікарських речовин до основи здійснюється в 2 вальцьових змішувачах або в реакторах з паровою сорочкою або електричним обігрівом, забезпеченим 3-ма потужними мішалками: якірної, лопатевої, турбінної, що забезпечують хороше перемішування і перетирання компонентів мазі.

***Введення лікарських речовин до мазі.***





· Залежно від способу введення лікарських речовин і характеру розподілу їх в основ мазі класифікуються: гомогенні, суспензійні, емульсійні і комбіновані.

Мазі-сплави (поєднання 2-х або декількох розчинність компонентів) гомогенні

Мазі-розчини (містять лек). Речовини, розчинені в основі.

Приготування мазей починають з плавлення основи, після чого в отриманому розплаві розчиняють лікарські речовини).

Суспензійні - мазі, що містять лікарські речовини, не розчинні у воді і основі, що розподіляються в ній по типу суспензії.

Емульсійні- характеризуються наявністю рідким дисперсійним фази, що не розчиняється в основі і розподіляється в ній по типу емульсії (дисперсійна фаза -  $H_2O_2$ , лінетол, гліцерин, дьоготь, рідина Бурова, а також розчини лікарських речовин).

Комбіновані- найбільш складні багатокомпонентні системи містять рідину і твердий інгредієнт, один з яких розчиняється в воді, інший в основі,

треті - ні там, ні там.

3. гомогенізація мазей - якщо при перемішуванні не вдається отримати необхідний ступінь дисперсності лікарських речовин. Здійснюється в жорнових млинах або валкових мазетерках, а також апарат РПА.

4. Стандартизація - мазь стандартизують за вмістом лікарських речовин, значенню рН і ступеня дисперсності твердий. частини в суспензійній мазі.

5. Фасування і зберігання - в скляні банки, п / е та алюмінієві туби. Упаковка в туби - за допомогою турбонабивочних автоматах. Зберігають мазі в прохолодному, захищеному від світла місці. Мазь, приготовлену аптеці, зберігають 10 діб.

Основні напрямки вдосконалення якості та технології мазей.

1) розширення асортименту мазевих основ і їх вибір залежно від застосування мазі і від віку хворого.

2) Підвищена фізична стійкості суспензійних і емульсійних мазей може бути досягнуто додаванням загусники, емульгатори та ін. Допоміжних речовин.

3) Хімічна стабільність - застосування антиоксидантів (бутілоксіанізол,  $\alpha$ - токоферол і ін.)

4) Мікробіологічна стабільність - за допомогою консервантів (кислота сорбінова 0,2%, суміш 1: 3 ніпагин і ніпазол, спирт бензиловий 0,9%).

5) Проблема упаковки - в зв'язку з сучасними вимогами до рівня мікробної контамінації в нестерильні лікарські засоби. Створюються комбіновані (ламіновані) матеріали, поєднуються найкращі властивості алюмінієвої фольги, полімерів, паперу. Створюються упаковки одноразового користування.

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

**Питання:**

1. Що таке м'які лікарські форми та їх класифікація
2. Визначення емульсії, суспензії, як ЛФ, область застосування.
3. Особливості приготування емульсійних і суспензійних

препаратів.

3. Метод отримання и обладнання, які використовуються в виробництві яких лікарських форм.

4. Якими методами получают суспензії и емульсії на фармацевтичних заводах?

5. Які фактори обумовлюють стійкість суспензій и емульсій?

### **Загальне матеріальне та навальное-методичне забезпечення лекції:**

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

### **Питання для самоконтролю:**

2. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді МЛФ.

3. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензій и емульсій?

4. З яких стадій складається процес отриманих дисперсійних препаратів?

5. Які препарати використовують при виготовленні суспензій и емульсій?

6. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА?

Б. Тести для самоконтролю з еталонами відповідей.

В. Задачі для самоконтролю з відповідями.

7. В чому особливості сучасного стану фармацевтичної промисловості?

### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

### **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

#### **Основна:**

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В.
2. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності
4. «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с

5. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. –Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
7. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
8. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
9. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
10. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
11. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
12. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
17. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
18. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
19. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
20. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С.Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
21. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-

- Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
22. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012.
23. № 2. С. 165168.
24. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
25. Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review /
26. H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
27. Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980
28. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / М. [Llusa](#), E. [Faulhammer](#), S. [Biserni](#) [et al.] // Int.J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

### Електронні інформаційні ресурси

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ  
<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ –[Електронний ресурс]. – Режим доступу:  
<http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
  - Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

### Лекція №16

**Тема:** «Технологія гомогенних та гетерогенних мазей. Стандартизація , фасування, пакування.- 2 год.»

**Мета:** Лініменти відносяться до числа стародавніх лікарських форм, які знаходять широке вживання в побуті, на різних виробництвах, в косметиці і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла (обличчя, шиї) від дії органічних розчинників, розчинів кислот, лугів і інших хімічних подразників і алергенів; для пом'якшення шкіри, живлення її вітамінами, жирами, для

видалення пігментних плям, лікування і видалення бородавок, ластовинок і інших косметичних недоліків шкіри. Особливе місце займають лініменти, широко вживані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології і ін. Іноді лініменти призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування, що містяться в них лікарських речовин в товщу шкіри, підшкірну клітковину або навіть в кров'яне русло. Їх наносять на шкіру, рани, слизисті оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок.

### **Основні поняття:**

### **План:**

**Лініменти (або рідкі мазі) - лікарська форма для зовнішнього застосування, що представляє собою густі рідини або драглисті маси, що плавляться при температурі тіла.**

Лініменти займають як би проміжне положення між рідкими і м'якими лікарськими формами: вони дуже близькі до інших груп мазей за використовуваними речовинами, способом застосування, у той же час технологічні прийоми виготовлення, рідка консистенція поєднують їх з рідкими лікарськими формами.

Назва лініментів походить від латинського слова *linire (vтирати)* і вказує на спосіб застосування даної лікарської форми - шляхом втирання в шкіру. Ця характерна ознака відрізняє лініменти від інших груп мазей і рідких лікарських форм для зовнішнього застосування (крапель, промивань, примочок).

Лініменти - древня лікарська форма, що не утратила свого значення і в даний час. У ДФ XI лініменти включені до складу загальної статті «Мазі». У ДФ X вони виділені в окрему статтю № 376 «Лініменти».

Сучасна екстемпоральна рецептура лініментів різноманітна і може бути досить складною. Значна кількість лініментів випускається промисловістю. Це лініменти-роз-чини: капсин, капситрин, перцево-камфорний, перцево-аміачний, хлороформний складний, метилсаліцилату складний, скипидарний складний, санітас; лініменти-емульсії: аміачний, нафталгін; лініменти-суспензії: бальзамічний по Вишневському; комбіновані лініменти: левоміцетину, стрептоциду.

Широке застосування лініментів у медичній практиці обумовлено їх

*перевагами:*

- лікарські речовини з лініментів легко всмоктуються шкірою, тобто мають високу біологічну доступність;
- у порівнянні з мазями лініменти легше наносяться на шкіру;
- менше залишають слідів на шкірі й одязі хворого.

*Недоліки даної лікарської форми:*

- невисока стабільність ряду прописів;
- незручність транспортування.

Класифікація лініментів. Існує медична і фізико-хімічна класифікація. За

терапевтичною дією лініменти бувають *анальгезуючі, подразнюючі (відволікаючі), протизапальні, в'язкі, висушуючі, інсектицидні, фунгіцидні*. Найчастіше зустрічаються анальгезуючі і подразнюючі лініменти.

За фізико-хімічною природою лініменти являють собою дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем. За характером дисперсійного середовища лініменти розділяють на *жирні, спиртові, мильно-спиртові, вазоліменти*.

*Жирні лініменти (Linimenta pingua sen Olimenta)* як дисперсійне середовище містять жирні олії або жироподібні речовини (ланолін). Найбільш часто використовують соняшникову, лляну, касторову олії. До складу жирних лініментів можуть входити як рідкі лікарські речовини (хлороформ, скипидар, ефір, дьоготь), так і порошкоподібні (камфора, ментол, новокаїн, дерматол та ін.).

*Спиртові лініменти (Linimenta spiritiosa)* містять спирт або настойки (найчастіше настойку перцю стручкового), а також різні лікарські речовини.

*Мильно-спиртові лініменти (Saponimenta)* як дисперсійне середовище містять спиртові розчини мила. Вони можуть бути рідкими (якщо містять калієве мило) або щільними, драгелеподібними (якщо містять натрієве мило). При втиранні в шкіру викликають емульгування шкірного жиру, тому швидко проникають у неї, захоплюючи лікарські речовини.

*Вазоліменти (Vasolimenta)* характеризуються наявністю вазелінової олії. У зв'язку з хімічною інертністю вазелінової олії вони досить стійкі при зберіганні. Вданий час мильно-спиртові лініменти і вазоліменти застосовуються рідко.

За типом дисперсних систем лініменти розділяють на

## **ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІНІМЕНТІВ**

**Лініменти-розчини** - це прозорі суміші (*істинні або колоїдні розчини*) жирних олій з ефірними оліями, хлороформом, метилсаліцилатом, ефіром, скипидаром. До їх складу можуть входити різноманітні тверді речовини, розчинні в прописаних рідинах: камфора, ментол, анестезин та ін.

Лінімент-розчин, до складу якого входить сильнодіюча, світлочутлива речовина - хлороформ, пахуча - скипидар і світлочутлива - соняшникова олія.

Всі три рідких компоненти взаєморозчинні один в одному.

Відповідно до *фізико-хімічної класифікації* мазі розділяють за консистенцією, типом дисперсних систем і мазевих основ. Залежно від консистенції розрізняють: *рідкі мазі (чи лініменти), креми, гелі, власне мазі, щільні мазі - пасти, сухі мазі-напівфабрикати*, призначені для розведення водою або жирами.

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

*Гомогенні мазі* – це системи, що характеризуються відсутністю міжфазної

*поверхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі.*

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

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

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

За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: *гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних і дифільних (гідрофільно-ліпофільних)* основах. Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. п.), а фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості.

Контроль якості лініментів здійснюють за відхиленням у масі, а також за органолептичними показниками : однорідністю, відсутністю сторонніх включень, колором, запахом. Упаковують лініменти зазвичай в скляні флакони з нагвинчуваними кришками. Відповідно до вказівок фармакопеї лініменти, як і всі мазі зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці, якщо немає інших вказівок у власних статтях. Гетерогенні лініменти оформляють додатково етикеткою « Перед вживанням збовтувати». Лініменти густої консистенції відпускають у широкогорлих флаконах.

Підвищення стабільності ряду прописів лініментів можна досягти правильним підбором і використанням нових емульгаторів, згущувачів і т.п. Для підвищення хімічної стабільності, уповільнення розкладання ліпофільних основ перспективне використання антиоксидантів (а-токоферолів, бутілоксіанізолу та ін.) Зниженню мікробної дії сприяє введення до складу лініментів консервантів (спирту бензилового, ніпагіну, ніпазолу, кислоти сорбінової) і розробка нових видів упаковки.





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

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

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

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

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

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

відсутністю помітної текучості.

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

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

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

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

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

### КЛАСИФІКАЦІЯ МАЗЕЙ

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

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

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

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

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

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

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

З мазевих основ проникають у шкіру тільки розчинні в ліпідах, а з них краще за інші проникають рослинні і тваринні жири, близькі за складом до жиру шкіри людини. Вазелін та інші вуглеводні самі по собі не проникають у шкіру. Основний бар'єр для всмоктування - шар епідермісу. Дерма, багата лімфатичними і кровоносними судинами, не перешкоджає всмоктуванню. Проникання мазевих основ і лікарських речовин у глибоко розташовані шари дерми відбувається, імовірно, головним чином по протоках сальних залоз. Мазеві основи значно гірше проникають у здорову шкіру з неушкодженим епідермісом, ніж у шкіру, позбавлену епідермісу внаслідок поранення, хворобливого процесу і т.п.

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

Мазі резорбтивної дії відрізняються тим, що лікарські речовини, які містяться в них, проникають з місця нанесення мазі в кров'яне русло. Застосовують їх переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи доповнити дію лікарського препарату, прийнятого всередину, або коли інший спосіб введення незручний чи неможливий. Резорбція лікарських речовин відрізняється від їх проникаючої дії. Вона залежить головним чином від хімічної будови лікарських речовин і в меншому ступені - від виду маzewої основи. Більш глибока резорбція, як і проникнення, спостерігається у речовин, розчинних у ліпоїдах. До мазей резорбтивної дії відносяться, наприклад, мазь «Нітронг» (містить 2 % олійний розчин нітрогліцерину і застосовується для профілактики приступів стенокардії), а також мазі, що містять деякі гормони, вітаміни, алкалоїди та ін.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ОСНОВИ ДЛЯ МАЗЕЙ, ВИМОГИ ДО НИХ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

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

Між лікарською речовиною й основою існують складні взаємини, що не дозволяють розглядати її як інертного носія, який не приймає участі в дії мазі. Мазі необхідно розглядати як єдність форми і вмісту. Форма повинна бути активною у відношенні прояву і розкриття її вмісту. Доведено, що та сама лікарська речовина, застосовувана у вигляді мазі, може діяти зовсім по-різному в залежності не тільки від того, як вона введена у мазь, але і від того, з якою мазевою основою вона скомбінована. Так, наприклад, мазі багатьох антибіотиків

на вазеліні малоактивні, але ті ж мазі, приготовлені на гідрофілізованій вазелін-ланоліновій основі, мають більш виражену антибіотичну дію. ;'

Саліцилова кислота у вигляді 5 % мазі на вазеліні має переважно поверхневу дію. Така ж мазь, приготовлена на емульсійній основі, володіє яскраво вираженою кератолітичною дією.

Заміна вазелін-ланолінової основи на водорозчинну поліетиленоксидну підвищує активність левоміцетину в 30<sup>0</sup> разів.

Ці та інші дослідження показують, що мацева основа не просто індиферентний носій, а активний компонент фармакодинаміки мазі.

Вибір мацевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей призначуваних лікарських засобів і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, *повинна відповідати таким вимогам:*

- мати мажучу здатність, тобто необхідні структурно-механічні (консистентні) властивості: в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність і т. п.;
- добре сприймати лікарські речовини, тобто мати абсорбуючу здатність;
- не змінюватися під дією повітря, світла, коливань температури і не реагувати з лікарськими речовинами, що вводяться в неї, тобто мати хімічну стійкість;
- бути індиферентною у фармакологічному відношенні, не мати подразнюючої і сенсibiliзуючої дії, сприяти зберіганню первісного значення рН шкіри (3-4 од.) чи слизової оболонки;
- не піддаватися обсіменінню мікроорганізмами;
- не повинна бруднити одягу, не бути занадто липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього;
- властивості основи повинні відповідати меті призначення мазі: основи захисних мазей, застосовувані з профілактичною метою, повинні швидко засихати і щільно прилягати до поверхні шкіри; основи для поверхнево діючих мазей не повинні всмоктуватися; основи для мазей резорбтивної дії повинні, навпаки, глибоко проникати в шкіру, досягати кров'яного руслу і сприяти всмоктуванню лікарських речовин.

Однак мазевих основ, що цілком відповідали б цим вимогам, немає. Тому для одержання необхідної якості основи часто застосовують суміші різних речовин (складні мазеві основи).

*Класифікація основ.* Речовини, використовувані як основи для мазей, відрізняються за джерелами одержання, хімічним складом, фізико-хімічними властивостям і т. п. Це знайшло своє відображення в класифікації основ, приведених у різних навчальних посібниках, підручниках, оглядах і статтях. Істотним недоліком багатьох пропонованих класифікацій є те, що вони змішують основи для мазей з їх окремими компонентами.

Залежно від джерел одержання мазеві основи та їх компоненти підрозділяються на *натуральні* і *штучні*. В останню групу входять основи, що є різноманітними синтетичними чи напівсинтетичними речовинами або їх сумішами як одна з одною, так і з натуральними речовинами.

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

В основу класифікації повинна бути покладена найбільш характерна ознака, що дозволяє об'єднати речовини в єдину, органічно зв'язану групу. Така характерна ознака для всіх речовин чи композицій основ - їх здатність взаємодіяти з водою. Поінтенсивності взаємодії з водою всі основи поділяють на три групи: *гідрофобні, гідрофільні та дифільні*. Така класифікація вважається найбільш раціональною. Вона прийнята ДФ XI.

*Гідрофобні* основи мають яскраво виражену ліпофільність, тобто здатність, як правило, цілком змішуватися з жирами, жироподібними речовинами або розчинятися в них. Винятки з цього правила рідкі і відносяться до розряду несумісностей. Так, наприклад, олія касторова погано змішується з вуглеводнями.

Характерна властивість цієї групи основ - вони не змішуються з водою і не емульгують її, якщо не рахувати тих невеликих кількостей води чи водних розчинів, які вони можуть утримати за рахунок своєї в'язкості.

*Гідрофільні* основи: гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (ефіри целюлози, крохмалю, желатину, агару), гелі неорганічних речовин (бентоніти), гелі синтетичних високомолекулярних сполук (поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, поліакриламід) та ін.

Характерна властивість для цієї групи основ - активна взаємодія з водою: вони або змішуються з нею необмежено, або змочуються чи набухають у ній.

*Дифільні* (ліпофільно-гідрофільні) основи - безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами (сплав вазеліну з ланоліном або з іншими емульгаторами). Емульсійні основи типу В/О (суміш вазеліну з водяним ланоліном, консистентна емульсія вода/ вазелін та ін.) і О/В в якості емульгаторів використовують натрієві, калієві, триетаноламінні солі жирних кислот, твін-80 та ін.

Запропонована класифікація дає можливість чіткіше характеризувати властивості мазевих основ, важливі в технологічному відношенні, допомагає зробити більш правильний вибір основи залежно від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, визначити спосіб її введення. Крім того, поділ мазевих основ на зазначені групи дає можливість певною мірою судити про швидкість надходження лікарської речовини з мазі в тканини та рідини організму.

Характеристика ліпофільних основ. До цієї групи відносяться: жирові, вуглеводневі та силіконові основи.

Жирові основи. Серед жирових основ найбільш широке застосування мають жири тваринного і рослинного походження, а також продукти їх промислової переробки. Вони є тригліцеридами вищих жирних кислот і близькі за своїм складом до жирових виділень шкіри. Жири індиферентні, добре всмоктуються, змішуються з багатьма лікарськими речовинами і добре їх вивільняють, порівняно легко змиваються теплою мильною водою. Але разом з тим вони недостатньо стійкі і розкладаються (гіркнуть) з утворенням вільних жирних кислот, альдегідів та інших сполук, які можуть вступати в хімічні реакції з наявними у складі мазей лікарськими речовинами і діяти подразнююче на шкіру.

*Свинячий жир* (Adeps suillus depuratus. Axungia porcina depurata) одержують витоплюванням жиру, що покриває внутрішні органи свині. Він являє собою суміш 62-68 % тригліцеридів олеїнової кислоти і до 35 % трипальмітину і тристеарину. Продукт білого кольору, м'якої ніжної консистенції, має дуже слабкий запах, плавиться при температурі 34-35 °С, у свіжому вигляді не подразнює шкіру і не перешкоджає шкірному подиху, досить легко проникає крізь епідерміс і добре передає шкірі змішані з ним лікарські речовини.

Свинячий жир легко змішується і сплавляється з іншими жирами, восками, вуглеводнями, смолами і жирними кислотами, не втрачає мазеподібної консистенції при поглинанні до 20 % води (завдяки наявності невеликої кількості холестерину). Під впливом зовнішніх факторів (тепла, світла, кисню повітря та ін.) свинячий жир легко гіркне, набуваючи неприємного запаху, кислої реакції та подразнюючої дії. Хоча свинячий жир належить до числа кращих основ для мазей, його застосування дуже обмежене, бо він є харчовим продуктом. ДФ ІХ рекомендує застосовувати жир при виготовленні мазі сірчаної простої, мазі калію йодиду і мазі ртутної сірої. Остання готується з додаванням яловичого жиру.

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

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

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

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

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

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

В результаті насичення воднем гліцеридів неграничних жирних кислот останні перетворюються в граничні, утворюючи продукти будь-якої консистенції з різними температурами плавлення аж до твердих продуктів, що мають більшу стабільність фізико-хімічних показників.

Гідрогенізовані жири можуть бути використані:

- а) самостійно як основи для мазей, якщо вони в'язкопластичні;
- б) як компоненти основ для мазей, якщо вони тверді чи напіврідкі.

ДФ XI як мазеві основи рекомендує використовувати такі мазеподібні продукти: *Саломас*, чи гідрожир (*Adeps hydrohenisatus*), одержуваний з рафінованих рослинних олій, схожий зі свинячим жиром, але більш щільний.

*Рослинне сало* (*Axungia vegetabilis*) — сплав, що складається з 88-90 % гідрожирів і 10-12 % рослинної олії.

*Комбіжир* (*Adeps compositus*) - сплав, що складається з 55 % саломасу, 30 % рослинної олії і 15 % яловичого, свинячого чи гідрованого китового жиру.

*Вуглеводневі основи.* У 1876 р. у фармацевтичну практику був уведений вазелін як основа для мазей. Як компоненти основ для мазей у цей час стали також застосовувати рідкі і тверді парафіни. Комбінації рідких і твердих вуглеводнів давали можливість створювати мазеві основи необхідної консистенції, які б не гіркли, були нейтральними і сумісними з великою кількістю лікарських препаратів. *Вазелін* (*Vaselinum*) (ДФ IX ст. 746) являє собою очищену суміш твердих,

м'яких і рідких вуглеводнів, одержуваних з нафти.

Однорідна, що тягнеться нитками, мазеподібна маса без запаху, білого чи жовтуватого кольору. При намазуванні на скляну пластинку дає рівну несповзаючу плівку. З жирними оліями і жирами змішується у всіх співвідношеннях. При розплавлюванні дає прозору рідину зі слабким запахом парафіну або нафти. Температура плавлення 37-50 °С. Не омилується розчинами лугів, не окисляється, не гіркне на повітрі і не змінюється при дії концентрованих кислот. Вазелін широко застосовують як самостійну мазеву основу для поверхнево діючих дерматологічних мазей. Для застосування на слизові оболонки і збільшення резорбтивної здатності вазеліну його комбінують з ланоліном.

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

Поряд з фармакопейним застосовують також вазелін медичний за ДСТ 3682- 52, одержуваний сплавкою церезину, парафіну, очищеного петролатуму чи



їх домішок з очищеною нафтовою олією.

*Петролатум* (Petrolatum) - це суміш твердого парафіну з мінеральною олією, ясно-коричнева маса з температурою плавлення вище 60 °С. Одержують при депарафінації нафтових авіаційних олій. Для медичних цілей додатково очищається і використовується у складних основах для мазей як наповнювач.

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

*Олія вазелінова*, чи рідкий парафін (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) - це фракція нафти, одержувана після відгонки гасу. Безбарвна масляниста рідина без запаху і смаку, нерозчинна у воді і легко змішується у всіх відношеннях з рослинними оліями (крім касторової). Застосовується з метою одержання основи м'якшої консистенції.

*Озокерит* (Osokeritum) - воскоподібний природний мінерал, чи гірський віск, суміш високомолекулярних вуглеводнів. Застосовується у складних основах у вигляді знесмоленого озокериту - ясно-жовтої маси, що плавиться при температурі вище 60 °С.

*Церезин* (Ceresinutn) - рафінований озокерит, що представляє собою аморфну безбарвну ламку масу, що плавиться при 68-72 °С. У хімічному відношенні індиферентний. Добре сплавляється з жирами і вуглеводнями, утворюючи сплави, що не кристалізуються. Застосовується для одержання складних мазевих основ (штучних вазелінів).

*Вазелін штучний* (Vaselinum artificiale) - це складні сплави, приготовлені з рідкого і твердого парафінів, знесмоленого озокериту або церезину, іноді з добавкою петролатуму. У найпростішому випадку це сплав І частини парафіну і 4 частин вазелінової олії (Unguentum Paraffini). Сплав схильний до синерезису і при зберіганні стає зернистим. Якість цих сплавів зазвичай тим краща, чим складніше їх поєднання.

*Нафталанська нафта* (Naphthalanum liquidum, Naphtha Naphthalani) - густа сиропоподібна рідина чорного кольору з зеленкуватою флюоресценцією і своєрідним запахом. Змішується у всіх співвідношеннях із гліцерином, оліями і жирами. Діє дезинфікуюче і болезаспокійливо. Ефективний лікувальний засіб при опіках I і II ступеня. Є ряд прописів з нафталанською нафтою для лікування корости, сверблячки, екзем, бешихи шкіри, артритів, радикулітів та інших захворювань.

Входить до складу нафталанної мазі (Unguentum Naphthalani), яка представляє собою суміш з 70 частин нафталанської рафінованої нафти, 18 частин парафіну і 12 частин петролатуму (пропис ДФ IX). У вітчизняній літературі є відомості про використання технічних вуглеводнів у складі основ для мазей. Так, для лікування лускатого лишая, екземи, нейродерміту

рекомендуються мазі, що містять амідохлоридну ртуть, ксероформ, вісмуту нітрат основний, приготовлені на штучному вазеліні Боля (парафіну твердого - 1 частина, автолу чи олії турбінної - 2 частини). Для лікування екзем, псоріазу, дерматозів рекомендується мазь на основі, що складається з технічного автолу № 17 - 60 %, парафіну твердого - 30 % (до складу мазі входить дерматол і вісмуту нітрат основний по 5 %). Однак застосовувати технічні, малоочищені вуглеводні слід обережно, щоб уникнути негативного впливу на шкіру чи на слизові оболонки.

Силіконові основи. Роботами М. Т. Алюшина покладено початок застосування силіконових рідин у складі основ для мазей. У даний час наша промисловість виробляє *полідиметил-, полідіетил- і поліметилфеніл-силіконові рідини*. З перерахованих силіконових рідин найкращу сумісність з лікарськими речовинами та іншими компонентами основ мають полідіетилсилоксани. Вони змішуються з вазеліновою чи рослинною оліями (крім касторової), сплавляються з вазеліном, парафіном, церезином, жирами, спермацетом, воском та ін.

У полідіетилсилоксанових рідинах добре розчиняються ментол, камфора, фенілсаліцилат, дьоготь, фенол та інші лікарські речовини.

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

Поряд з есилоном-4 і есилоном-5 у фармацевтичній практиці широко використовується кремнію діоксид  $\text{SiO}_2$ , відомий за назвою оксил чи *аеросил* - білий аморфний порошок, непористий, високодисперсний, має високу адсорбційну здатність. Аеросил може утримувати без втрати сипкості 15-60 % різних рідин, у воді не набухає, але зв'язує її, утворюючи суспензію, яку потім можна перетворити в гомогенну мазеву основу.

При виготовленні м'яких лікарських форм доцільно використовувати аеросил з високою питомою поверхнею, тобто аеросил А-380 (промисловою випускаються марки: А-175, А-300, А-380, що розрізняються ступенем дисперсності). Як допоміжна речовина аеросил використовується як загущувач і стабілізатор мазевих основ у концентрації до 5 %,

Відома *есилон-аеросильна основа*, що представляє собою 84 % есилону-5, загущеного 16 % аеросилу. Це безбарвний високов'язкий прозорий гель, нейтральної чи слабокислої реакції зі своєрідним запахом.

Есилон-аеросильна основа має високу хімічну стабільність, не розшаровується і не гіркне при тривалому зберіганні, забезпечує місцеву поверхневу дію і стабільність лікарських речовин. Може бути використана і як захисна мазь для захисту шкіри від пролежнів, при лікуванні кишкових свищів та ін.

Характеристика гідрофільних основ.

Гідрофільні мазеві основи містять у собі речовини різної хімічної природи, поєднані загальною властивістю розчинятися чи набухати у воді.

Вони являють собою драглі високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) чи високодисперсних гідрофільних глин. Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші - утворюють на шкірі більш-менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки випаровування води пов'язане з поглинанням тепла, гідрофільні основи мають охолоджуючу дію, що нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко їх віддають із зовнішньої водної фази в тканини організму. Мильні основи одержують розчиненням мила при нагріванні у воді або в результаті взаємодії гліцерину і стеаринової кислоти з розчинами натрію чи калію карбонатів. Концентрація мила коливається від 5 до 10 %. Вони легко всмоктуються в шкіру, добре змішуються з жирними основами, утворюючи емульсійні системи.

Основи на базі мил мають лужну реакцію і тому не можуть вважатися індиферентними.

Калійне (зелене) мило має необхідні для мазей консистентні властивості і досить часто використовується в складі протикоростяних мазей.

Желатино-гліцеринові основи виготовляються з різним вмістом желатину, гліцерину і води.

Желатинові гелі в концентрації до 3 % - ніжні легкоплавкі драглі, що розріджуються при втиранні в шкіру, повільно всмоктуються, широко застосовуються при виготовленні різних кремів.

Гелі, що містять більше 5 % желатину, густі, пружні, не плавляться при температурі тіла, важко розріджуються, наносяться на шкіру в розплавленому стані за допомогою пензлика.

Желатинові основи легко вражаються мікроорганізмами і вимагають консервування, при зберіганні піддаються висиханню.

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

Колагенові основи. *Колаген* (ВФС 42-726-78) - природний біополімер, що представляє собою фібрилярний білок сполучної тканини тварин. Одержують його з визначених ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували для виготовлення ряду медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези і т. п.). Потім з нього почали одержувати плівки, що містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже

перспективний для мазей, тому що забезпечує виражений терапевтичний ефект і пролонговану дію.

Як гідрофільні основи були запропоновані трагаканто-гліцеринові драглі, що містять 3 % трагаканту і до 40 % гліцерину.

У закордонній практиці знайшли застосування: пектинові, альгінові, муцинові та інші основи з рослинних ВМС.

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

Метилцелюлоза (МЦ) - простий ефір, одержуваний взаємодією лужної целюлози і хлористого метилу. Приготування водних розчинів МЦ див. на стор. 286. Введення МЦ у мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидке вивільнення лікарських речовин, поліпшується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення ушкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

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

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

- 1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;
- 2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти. Заслужують на увагу й інші похідні целюлози, що випускаються у виробничому масштабі.

Як основи для мазей відоме застосування оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ) і ацетофталілцелюлози (АФЦ). Поліетиленоксидні (поліетиленгліколеві) (ПЕО) основи одержують сплавлюванням твердих і рідких поліетиленоксидів.

ПЕО - основа складається з 60,0 г ПЕО-400 і 40,0 г ПЕО-4000 чи 70,0 г ПЕО-400 і 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70 °С розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО-1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до одержання однорідної м'якої сметаноподібної маси. Поліетиленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні не мацерує шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього. ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини; слабку бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, що сприятливо позначається при лікуванні забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимиваючі і очищаючі засоби.

*Поліетиленові гелі* (наприклад, аеросилу 4 ч., олії вазелінової 84 ч., парафіну 6 ч., поліетилену високого тиску 15 ч.) входять до складу захисних мазей (для захисту шкіри від дії лугів, кислот), прохолоджуючих емульсійних

кремів та ін. Вони індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою і водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, іхтіолом. Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт-бентонітових глин і т. п. Вони на 90 % складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні. Для фармацевтичних цілей бентоніт і інші глинисті мінерали повинні застосовуватися цілком очищеними від грубих домішок і піску. Це досягається відмулюванням з наступним висушуванням (і одночасною стерилізацією) порошку мінералу. За своїм станом глинисті мінерали - високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають і міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в обсязі у 15-18 разів. Утворені м'які драглі добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, тому що мають хімічну індиферентність. Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися в гель робить можливим його використання для виготовлення сухих концентратів у формі порошоків чи таблеток. За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20 % натрієвої форми мінералу, 10 % гліцерину і 70-77 % води. Фітостеринові основи. Фітостерин являє собою білий чи злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик, одержуваний при гідролізі соснової деревини. При збовтуванні з гарячою водою розбухає і поглинає до 120 % води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи. Для виготовлення мазей запропонована основа, що складається з фітостерину (12-15 %) і води (85-88 %). Фітостерин змішують з холодною водою і суміш нагрівають до 50-60 °С протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла чи злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко змішується з лікарськими речовинами і не змішується з вазеліном, жирами й оліями. При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60 °С) знову утворюється маса, що має початкові властивості. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати мазей. Фітостеринова основа сама по собі підсушує запалену шкіру. Характеристика ліпофільно-гідрофільних (дифільних) основ. Це різні за складом композиції, що мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.

До цієї групи відносяться основи як безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами, що здатні поглинати значну кількість води (абсорбційні основи), так і водомісткі емульсійні основи. Ліпофільно-гідрофільні основи, на відміну від

вуглеводнів, забезпечують значну резорбцію лікарських речовин з мазей, не заважають газо- і теплообміну шкірного покриву, мають гарні консистентні властивості. Таким чином, це одна з найбільш розповсюджених і перспективних основ.

Найпоширеніший представник цієї групи - ланолін (*Lanolinum*), який одержують із промивних вод овечої вовни. Тому часто цю речовину називають шерстяним воском (*Adeps lanae*). Природна суміш складних ефірів високомолекулярних циклічних спиртів, жирних кислот і вільних високомолекулярних спиртів (холестерину та ізохолестерину). Очищений ланолін - маса біло-жовтого кольору, густої, в'язкої, мазеподібної консистенції, зі своєрідним слабким запахом; температура плавлення 36-42 °С. У воді ланолін нерозчинний, але змішується з нею, поглинаючи (емульгуючи) її понад 150 %, не втрачаючи при цьому своєї мазеподібної консистенції. На цій важливій і цінній властивості засноване застосування безводного ланоліну (*Lanolinum anhydricum*), оскільки за допомогою його в мазі можна вводити велику кількість водних рідин. Безводний ланолін має досить високу стабільність і хімічну індиферентність. Він здатний всмоктуватися шкірою і слизовими оболонками, не подразнює їх, легко сплавляється з жирами, вуглеводнями і воском. Недолік безводного ланоліну як основи - висока в'язкість, клейкість і труднощі намазування - не дозволяє застосовувати його в чистому вигляді. З цієї причини він майже завжди застосовується в суміші з іншими основами і найчастіше - з вазеліном.

ДФ Х рекомендує користатися ланоліном водним (*Lanolinum hydricum*), якщо в рецепті не зазначений вид ланоліну. *Водний ланолін* - цегуста жовтуватобілого кольору в'язка маса, що складається з 70 частин ланоліну безводного і 30 частин води. При нагріванні, як всяка емульсійна система, він розшаровується.

Недолік ланоліну - несприятливий вплив на шкіру, що виявляється у вигляді алергійних реакцій, особливо в дерматологічних хворих. Для поліпшення властивостей ланоліну його стали піддавати різній обробці. У результаті цього отримане ацетильоване похідне ланоліну. *Ацетильовинний ланолін* має меншу липкість, здатність змішуватися з мінеральними оліями, кращі **пластифікаційні** властивості, позбавлений алергійних властивостей. Використовують як пом'якшуючу добавку в мазях.

Розроблено методи одержання оксиетильованих похідних ланоліну, що одержали назву *водорозчинних ланолінів* («водлани»). Емульгуючі властивості їх невисокі, але вони гарні стабілізатори і пластифікатори, надають емульсіям кращого вигляду і стійкості при зберіганні.

З ланоліну шляхом гідролізу одержують вищі жирні спирти. Нерозділена суміш спиртів випускається у вигляді невеликих шматків, що плавляться при температурі близько 60 °С. носить назву *спиртів шерстяного воску*, що застосовуються як емульгатори при виготовленні емульсій типу В/О.

З метою поліпшення властивостей спиртів шерстяного воску (підвищення стійкості до впливу кислот і лугів, одержання продуктів стабільнішого складу,

зменшення окисного псування та ін.) їх піддають оксиетилюванню. *Оксиетилювані похідні спиртів* стабілізують емульсії типу О/В, а також можуть бути солубілізаторами.

Для підвищення виходу спиртів ланолін піддають гідруванню. Гідрогенізація ланоліну здійснюється методами, застосовуваними при гідруванні жирів. Був отриманий *гідролін*, який можна використовувати як емульгатор для одержання емульсійних основ для мазей. Гідролін у порівнянні з ланоліном має нижчі значення кислотного й ефірного чисел. Він ясно-жовтого кольору, майже позбавлений запаху, має меншу липкість і більш високу емульгуючу здатність.

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

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

З жовтого воску (*Cera flava*) під впливом сонячного світла на повітрі або хімічною обробкою одержують білий віск (*Cera alba*). Для виготовлення мазей краще використовувати віск жовтий.

Бджолиний віск добре сплавляється з жирами, вуглеводнями й іншими восками. Завдяки наявності вищих спиртів віск здатний емульгувати деякі кількості води. Він додає основам і мазям пластичність і підвищує їх щільність. Часто як основу використовують суміш, що складається з воску жовтого (10 частин), олії мигдальної (35 частин), води очищеної (25-30 частин). Іноді для пом'якшення шкіри як мазь використовують композицію, що складається з воску жовтого (7 частин), спермацету (8 частин), олії мигдальної (60 частин), води очищеної (25 частин).

*Емульсійні основи для мазей*, як і всі емульсії, мікрогетерогенні дисперсні системи. Вони складаються, як правило, з рідини, нерозчинної чи малорозчинної в іншій рідині чи високов'язкій речовині. Найчастіше для виготовлення емульсійних мазевих основ використовують рідини з яскраво вираженого полярністю (вода, водні розчини гліцерину, вуглеводів, етиленгліколі і т. п.) і неполярні чи малополярні речовини (жири, вуглеводні, силіконові рідини та ін.). Емульсійні основи для мазей є концентрованими емульсіями як першого, так і другого роду, у яких вміст дисперсної фази часом досягає 50-70 % і більше. Через надлишок вільної поверхневої енергії на міжфазній поверхні емульсійні основи нестійкі, тому для одержання стабільних композицій у їх склад вводять поверхнево-активні речовини, так звані емульгатори.

Мазі на емульсійних основах характеризуються малими значеннями в'язкості, зменшують сухість шкіри, підвищують її м'якість і еластичність,

підтримують нормальний водний баланс шкіри, знижують запальні явища, мають гарний товарний вигляд.

Емульсійні основи типу О/В мають хорошу консистенцію, відмінний естетичний вигляд, не залишають на шкірі жирного сліду, легко з неї змиваються. Дисперсійним середовищем цих основ є вода, тому внаслідок її випаровування мазі, що готуються з їх допомогою, характеризуються охолоджуючою дією на шкіру і слизові.

Для стабілізації основ у якості емульгаторів використовують як іоногенні (катионак-тивні й аніонак-тивні), так і неіоногенні ПАР. Катионак-тивною ПАР є цетилперидинію хлорид - білий порошок, мильний на дотик, розчинний у воді і спирті, дуже легко розчинний в ефірі. При збовтуванні водних розчинів утворюється рясна піна. Як емульгатор О/В використовується в концентрації 0,1-0,5 %. Катионак-тивні ПАР використовуються обмежено внаслідок їх високої токсичності. Аніонак-тивні ПАР застосовуються значно ширше. Аніонак-тивними емульгаторами є мила й алкілсульфати.

*Емульгатори - мила лужних металів.* Натрієві, калієві й амонієві солі жирних кислот добре емульгують рослинні і гідрогенізовані жири. Вони більше придатні для виготовлення рідких мазей (лініментів).

*Емульгатори - полівалентні мила.* Багатовалентні металеві мила (цинкове, кальцієве) можуть утворювати високодисперсні емульсії типу В/О з високим вмістом води (до 70 %) як дисперсної фази.

*Емульгатори-мила,* утворені триетаноламіном, також здатні своїми аніонами стабілізувати основи, утворюючи на олійній фазі поверхневі адсорбційні шари.

*Емульгатори-алкілсульфати* - сірчаноокислі ефіри вищих спиртів. Найбільш застосовувані в даний час натрієві солі алкілсульфатів: натрійлаурилсульфат, натрійцетилсульфат, натрійстерилсульфат.

Поряд з алкілсульфатами знаходять застосування також деякі алкілсульфонати, наприклад, натрійцетилсульфонат.

Значно більше у фармацевтичній практиці використовуються **неіоногенні** емульгатори, гідрофільні властивості яких різко посилені оксиетилюванням.

*Емульгатори-твіни* одержують шляхом обробки спенів (спанів) оксидом етилену в присутності каталізатора - натрію їдкого.

У залежності від того, який зі спенів вступає в реакцію етерифікації і яка ступінь полімеризації оксиду етилену, розрізняють наступні твіни, що мають торгову назву Твін-20, Твін-40, Твін-60, Твін-80 та ін. Усі вони мають рідку консистенцію, добре розчиняються у воді й органічних розчинниках.

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



вони менше здатні змінювати свою консистенцію при зберіганні.

*Емульгатори - вищі жирні спирти і їх похідні.* Цінними компонентами мазевих основ є продукти омилення спермацету: цетиловий і стеариновий спирти, що мають температуру плавлення 50 і 59 °С відповідно. Обидва хороші емульгатори. Мазеві основи, що містять їх у кількості 5-10 %, здатні інкорпорувати до 50 % водних розчинів, утворюючи емульсії типу В/О.

До похідних вищих жирних спиртів відноситься *емульгатор ДО*, застосовуваний у виробництві косметичних мазей. Він являє собою калієву сіль ефіру високомолекулярних спиртів (фракція, збагачена цетиловим спиртом) і фосфорної кислоти.

Сплав, що складається з 30 % емульгатора ДО і 70 % високомолекулярних спиртів кашалотового жиру, одержав назву *емульсійного воску*. Це тверда однорідна маса світло-кремового кольору, добре сплавляється з жирами, оліями, вуглеводнями

*Емульгатори - похідні полімеризованого гліцерину.* До цієї групи відносяться мазеві основи, приготовлені за допомогою твердих емульгаторів Т-1 і Т-2. Т-1 - суміш неповних моно- і діефірів дигліцерину зі стеариновою кислотою; Т-2 - суміш неповних складних діефірів тригліцерину і стеаринової кислоти.

*Емульгатори - спани (спени).* Цю назву мають неповні ефіри сорбітану і вищих жирних кислот. Залежно від того, яка кислота вступає у взаємодію із сорбітаном, утворювані спени мають різні властивості і розрізняються за цифровими позначеннями: спан-20, спан-40, спан-60, спан-80 (відповідно ефіри сорбітану і лауринової, пальмітинової, стеаринової, олеїнової кислот).

Незважаючи на те, що майже всі спени стабілізують емульсії типу В/О, спан-80 є емульгатором типу О/В.

У промислових масштабах виробляється сорбітанолеат, що представляє собою суміш моно- і діефірів сорбітану й олеїнової кислоти. За зовнішнім виглядом - це високов'язка, що тягнеться нитками, маса ясно-коричневого кольору. Рекомендується для виготовлення емульсійних основ для мазей.

*Емульгатор-пентол. ПАР.* Що представляє собою суміш моно-, ди- і тетраефірів чотириатомного спирту пентаеритриту й олеїнової кислоти и. Сплавивазеліну з 5 % пентодом утворюють стійкі високодисперсні емульсійні системи типу В/О з 50-60 % води. Основа стійка при зберіганні, заморожуванні і нагріванні.

*Емульгатори-жироцукри.* Під жироцукрами розуміють неповні складні ефірсахарози з вищими кислотами («цукрові мила»).

Вихідною сировиною для одержання жироцукрів служать сахароза й індивідуальні жирні кислоти (стеаринова, пальмітинова, лауринова та ін.) або суміш кислот кокосової, пальмової та інших рослинних олій.

За властивостями жироцукри є ПАР і, отже, можуть бути емульгаторами. Ф. А. Жогло синтезував і вивчив ряд моно- і діефірів сахарози. Ним

установлено, що диефіри пальмітинової і стеаринової кислот у кількості 2 % здатні з вазеліновим маслом (47 %), водою (45 %), метилцелюлозою (1 %) і церезином (5 %) утворювати стійку консистентну емульсію типу В/О. Метилцелюлоза і церезин у ній виконують роль загущувача.

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

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

Вазеліну	60.0
Емульгатора Т-2	10.0
Води очищеної	30,0

Вазелін з емульгатором сплавляють при помішуванні на водяній бані, поступово додають гарячу воду (90-95 %), знову перемішують доти, поки температура не знизиться до 30 °С, і залишають у прохолодному місці до наступного дня. Численні дослідження показують, що основи для мазей по їх здатності забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення і резорбцію лікарських препаратів можна розташувати в наступний ряд: гідрофільні, емульсійні типу О/В, емульсійні типу В/О, абсорбційні і гідрофобні. Але дотримувати зазначеної вище залежності активності мазі від характеру основи при одержанні мазей з новими лікарськими препаратами не можна. Існує чимало даних, які показують, що в кожному конкретному випадку в першу чергу необхідно враховувати направленість дії лікарського препарату, його властивості, характер взаємодії з компонентами основи й інші фактори.

Оскільки мазі як фізико-хімічні дисперсні системи можуть бути гомогенними і гетерогенними, то технологія їх може включати всі основні стадії чи деякі з них (плавлення і змішування; плавлення, розчинення і змішування і т. п.). Введення лікарських речовин у мазі проводять з обліком їх фізико-хімічних властивостей і виписаних кількостей (див. «Власна технологія мазей»).

Лікарські речовини, не розчинні ні у воді, ні в основі (цинку оксид, вісмуту нітрат основний, глина біла, дерматол, норсульфазол, сірка, стрептоцид, тальк та ін.), як правило, вводять до складу суспензійних мазей у вигляді порошків, подрібнених до максимального ступеня дисперсності. У суспензійні мазі вводять також водорозчинні речовини, що вимагають для розчинення значної кількості води (натрію тетраборат, кислота борна, сульфаніламідні препарати та ін.). Це стосується і речовин, важко розчинних у жирах.

Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, калію йодид, новокаїн, срібла нітрат та ін.) вводять переважно до складу емульсійних мазей, розчиняючи їх у мінімальній кількості воді.

Лікарські речовини, розчинні в жирах (камфора, ментол, тимол,

хлоралгідрат, фенол кристалічний, анестезин до 2 %, фенілсаліцилат та ін.) вводять в однофазні мазі-розчини, розчиняючи їх у жирній основі.

### ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ МАЗЕЙ

Виготовлення гомогенних мазей.

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

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

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

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

- |                          |   |                                                                            |
|--------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------|
| 1. Церезин               | } | Використовуються як складові частини в мазевих основах у ролі ущільнювачів |
| 2. Озокерит              |   |                                                                            |
| 3. Віск жовтий           |   |                                                                            |
| 4. Віск білий            |   |                                                                            |
| 5. Петролатум            |   |                                                                            |
| 6. Парафін твердий       |   |                                                                            |
| 7. Спермацет             | } | Використовуються самостійно або входять до складу мазевих основ            |
| 8. Яловичий жир          |   |                                                                            |
| 9. Ланолін безводний     |   |                                                                            |
| 10. Вазелін              |   |                                                                            |
| 11. Гідрогенізовані жири |   |                                                                            |
| 12. Нафталан             |   |                                                                            |
| 13. Олії рідкі           |   |                                                                            |

Мазь-розчин, до складу якої входять лікарські речовини, розчинні у вазеліні, але такі, що утворюють при змішуванні евтектичний сплав, не розчинний у вазеліні. Тому в даному випадку потрібно послідовне розчинення речовин в основі. У розплавленому вазеліні розчиняють спочатку анестезин, а потім ментол, після чого перемішують до повного охолодження мазі.

*Екстракційні мазі* одержують шляхом екстрагування розплавленою основою діючих речовин з рослинних чи тваринних матеріалів.

Представниками цієї групи мазей є: мазь із шпанських мушок, мазь сухоцвіту болотного, мазь із листя волоського горіха та ін. Ці мазі готують у заводських умовах, тому їх технологія висвітлена в курсі заводської технології ліків.

Виготовлення гетерогенних мазей іпаст.

*Мазі-суспензії* - це мазі, що містять тверді порошкоподібні, подрібнені до щонайдрібніших розмірів лікарські речовини, нерозчинні в основі і воді і розподілені в ній по типу суспензії.

Мазі-суспензії можуть містити одну чи кілька лікарських речовин, причому кожна з них має свою міжфазну границю розділу. За цією ознакою мазі-суспензії поділяються на дво-, три- і багатофазні системи. Суспензійні мазі готують шляхом ретельного розтирання твердих порошкоподібних речовин з мазевою основою. Особливість мазеподібних суспензій - високий ступінь в'язкості дисперсійного середовища, що виключає седиментацію суспензійної фази або її флокуляцію. На відміну від водних суспензій, при виготовленні тритураційних мазей включення в мазеву основу навіть гідрофобних (у відношенні основи) твердих компонентів зазвичай не зустрічає утруднень і не вимагає застосування захисних речовин. Терапевтична активність суспензійних мазей, як і рідких суспензій, також залежить від ступеня дисперсності нерозчинної лікарської речовини. Отже, найбільш важливий технологічний момент - якомога тонше подрібнення твердої фази.

Процес диспергування твердих часток при наявності рідин з фізико-хімічної точки зору обумовлюється наступними факторами: механічний вплив сприяє рівномірному розподілу часток по всій масі; дрібні частки, що утворюються в результаті диспергування, ізолюються одна від одної рідиною, що перешкоджає їх укрупненню; сольватація порошку особливо сприяє диспергуванню. При виготовленні мазей розтирання твердої фази повинне проводитися в присутності рідин, що знижують твердість часток і підсилюють ефект дроблення завдяки розклинюючій дії. Однак в'язкі рідини, якими є мазеві основи, для цієї мети не підходять, тому що вони дуже сповільнюють рух часток і вимагають великих зусиль при розтиранні. Диспергування твердої фази проводять за допомогою невеликої кількості рослинної чи мінеральної олії, що додається спеціально в цьому випадку, або ж за допомогою частини розплавленої основи. Оскільки кількість твердої фази в суспензійних мазях на практиці може широко варіювати від часток відсотка до 50 % і більше, то виникла необхідність використання різних технологічних прийомів.

Якщо нерозчинні препарати входять до складу мазі в кількості до 5 % від загальної маси мазі, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім у присутності придатної до основи рідини. Як допоміжну рідину, у залежності від природи основи, застосовують масло вазелінове (при

вуглеводневих основах), персикове чи мигдальне (при жирових основах) і воду або гліцерин (при гідрофільних основах). Зазначені рідини беруть у половинній кількості від маси лікарських речовин (правило Дерягіна). Якщо кількість нерозчинних речовин у мазі складає від 5 до 25 %, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю від маси сухих речовин розплавленої основи. Використання допоміжних рідин у даному випадку недоцільне, тому що спричинить розрідження мазі і зниження концентрації лікарських речовин.

*Паст* - це мазі, що містять понад 25 % твердої фази. Вони характеризуються щільнішою консистенцією. При температурі людського тіла паста лише розм'якшується, не плавлячись, а тому можуть більш тривалий час затримуватися на шкірі. Залежно від призначення паста підрозділяються на дерматологічні, зуболікарські і зубні. Серед дерматологічних паст, у свою чергу, розрізняють лікувальні і захисні.

Дерматологічні паста готують шляхом змішування порошкоподібних лікарських речовин з розплавленою основою. Додавання рідин для розтирання твердих речовин слід уникати, тому що це приводить до розм'якшення паста. Нерозчинні лікарські речовини, що входять у пасту, розтирають у дрібний порошок, змішують у нагрітій ступці і поступово, при ретельному помішуванні, додають до них усю розплавлену основу.

Якщо кількість порошоків, що входять до складу паста, дуже велика (понад 75%), то може спостерігатися обернення фаз. Суміш починає розсипатися внаслідок того, що основа перестає бути суцільною фазою і перетворюється в дрібні частки, які прилипають до часток порошку, що перетворюється з дисперсної фази в дисперсійне середовище.

*Мазі-емульсії* - це гетерогенні системи, що складаються з двох фаз і мають поверхню розділу фази і середовища.

До їх складу входять водні розчини або розчинні у воді лікарські речовини, що утворюють з мазевою основою емульсії, переважно типу В/О. На відміну від тритураційних, мазі-емульсії швидше проникають у шкіру, а лікарські речовини, знаходячись у водній фазі, також діють швидше.

При виготовленні емульсійних мазей виходять з кількості рідини, що може поглинутися основою.

> Сухі і густі екстракти вводять до складу мазей після попереднього розтирання їхзі спирто-водно-гліцериновою (1:6:3) сумішшю. При змішуванні водних розчинів лікарських речовин з основою утворюється емульсійна система, яка підкоряється загальним законам, що керують поведінням емульсій. Для утворення стабільної емульсійної системи необхідне застосування емульгатора, за який найчастіше використовують ланолін. Спермацет і віск застосовують значно рідше, тому що вони мають слабкі емульгуючі властивості. Техніка виготовлення емульсійних мазей зводиться до ретельного перемішування в ланоліну чи іншого емульгатора з водним розчином лікарських речовин до повного його поглинання, після чого домішують основу.

Емульсійна мазь типу В/О з протарголом, що утворює колоїдний розчин. Протаргол вводять у мазь обов'язково у вигляді золю, для чого спочатку розтирають РПА з невеликою кількістю гліцерину, а потім - з водою. Якщо вода в рецепті не прописана, то для розчинення протарголу використовують воду, що входить до складу ланоліну водного. Дуже часто мазі для носа, у т. ч. і водомісткі, виготовляють на чистому вазеліні. Оскільки ці мазі погано розподіляються по вологій слизовій оболонці, необхідно введення 5-10% ланоліну. Кількість вазеліну треба відповідно зменшити.

*Мазі-емульсії типу О/В* є переважно охолодними мазями. Для них характерний високий вміст води або водних розчинів, які додають цим мазям м'якості, рихлості. Будучи нанесеними на шкіру, вони діють заспокійливо, охолоджуюче, залежно від випаровування води. Охолоджуючі мазі показані при запальних процесах, гострій і підгострій формах екземи, дерматитах. Дію емульсійних мазей типу О/В порівнюють з дією вологих пов'язок.

Емульсія типу О/В дає мазь, що легко змивається зі шкіри водою, не залишаючи жирних плям. Крім того, у цю мазь можна легко ввести значну кількість водорозчинних лікарських речовин, таких як іхтіол, а також маслянистих рідин, таких як дьоготь та ін. Такі лікарські засоби в кількості до 10 % можуть змішуватися з готовою основою, а у великих кількостях - емульгуватися. Ці мазі відрізняються специфічною особливістю: при нанесенні на шкіру через порівняно короткий проміжок часу (5-15 хвилин) вони утворюють щільний, м'який шар, до якого не прилипає і не забруднюється білизна. Цей шар тримається на шкірі досить довго.

Виготовлення комбінованих мазей. Ці мазі можна розглядати як мазі змішаного типу, що складаються з окремих типів мазей.

*Комбіновані мазі - це складні багатокомпонентні мазі, що містять у своєму складі кілька лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, які вимагають виготовлення різних типів мазей: суспензій, емульсій, розчинів, сплавів.*

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

### ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

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

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

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

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

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

## УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

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

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

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

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

- підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;
- удосконалення упаковки;
- розробка і впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей в умовах аптек;

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

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

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

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

захворювання.

### **Обладнання для виробництва м'яких лікарських форм.**

Для гомогенізації в'язких суспензій та емульсій використовують в основному ємнісне обладнання – реактори-змішувачі, споряджені перемішувальними пристроями типу якірних або рамних мішалок. Змішувачі, як правило, споряджують оболонками для теплоносіїв ( гарячої води або пари ) для топлення компонентів або для зниження в'язкості суміші компонентів з метою полегшення їх змішування. Деякі моделі споряджені вакуумними системами для деаерації сумішей.

Як швидкісні турбінні мішалки використовують декілька конструкцій :

*Універсальний емульсифікатор* складається з циліндричного статора з накладним верхнім диском. Циліндр і диск мають ряд отворів. Чотирилопатева мішалка, яка обертається усередині статора, всмоктує продукт через низ і вивільняє його в простір змішувача через отвори в статорі і диску. Таку мішалку використовують для одержання емульсій і оброблення середовищ із середньою в'язкістю.

*Емульсифікатор* складається з трилопатевого ротора і зовнішнього коаксіального статора зі спеціальною формою отворів. Застосовується для емульгування нев'язких рідин.

*Дисперсор* – диск з вертикальними плоскими ломатями, розташованими по зовнішньому колу диска. Лопаті-зубці можуть бути спрямовані і доверху, і донизу. Дисперсор призначений для перемішування продукту з порошком, в якому він розбиває агломерати і не дає можливості порошку осаджуватись.

*Дисперсор-гомогенізатор*. Нижня частина цієї мішалки – статор, який має два коаксіальних ряди зубців. Ротор має один ряд зубців, які обертаються між рядами зубців статора. Турбінна мішалка діє як насос, який всмоктує продукт з ємності апарата і проштовхує продукт між зубцями. Цей перемішувальний пристрій особливо ефективний для високов'язких продуктів з високим вмістом порошку, тобто при обробці продуктів типу паст.

*Вакуумні змішувачі-гомогенізатори MPEF PHARMA і SPEEDYCREAM PHARMA* відрізняються тим, що якірна(рамна) мішалка зсунута від центра і за допомогою планетарного механізму пересувається ще й по колу, а по внутрішньому колу ємності обертається тефлоновий скребок, який дотикається до внутрішньої поверхні ємності.

*Вакуумний змішувач-гомогенізатори MAMES PHARMA* відрізняється тим, що в ньому вмонтований колоїдний млин, завдяки якому тверда фаза у суміші тонко подрібнюється. Крім того, колоїдний млин сприяє швидкій деаерації продукту.

Принцип дії вітчизняної установки для виробництва м'яких комбінованих лікарських препаратів «Борщагівка-320» полягає в тому, компоненти м'яких комбінованих лікарських препаратів підігріваються до потрібної температури, перемішуються, транспортуються ротаційним насосом, подрібнюються, гомогенізуються реакторним апаратом, приготвлена мазь спрямовується на дозування, пакування і маркування.



*Насоси- гомогенізатори* НГД є гідродинамічними пристроями роторно-пульсаційного типу з торцевим ущільненням.

Вітчизняна промисловість випускає роторні апарати типу УПВВС (Інститут технічної теплофізики НАН України), призначені для змішування, гомогенізації і диспергування багатокомпонентних складів, а також для одержання високов'язких дисперсних систем.

Для фасування пастоподібних матеріалів в туби використовують спеціальні тубонаповнювальні автомати лінійного або карусельного типу.

### **Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

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

### **Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді МЛФ.
2. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві мазей?
3. Які препарати використовують при виготовленні суспензій и емульсій?
4. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА?

### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

### **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

#### **Основна:**

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
7. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
8. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick.
9. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
10. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
14. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
16. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
17. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
18. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
19. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
20. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
21. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.
22. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.

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

### **Електронні інформаційні ресурси**

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ <http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
11. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

## **Лекція № 17**

**Тема: «Промислове виробництво сіпозиторіїв» - 2 год.**

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

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

**Мета:** Вивчити загальну технологічну схему супозиторіїв, ознайомитися з належними правилами виробництва. Вивчити промислові методи виготовлення супозиторіїв з різними лікарськими і допоміжними речовинами, здійснювати постадійний контроль і вміти стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог нормативно-технічної документації, вміти складати технологічні схеми виробництва.

### **Основні поняття:**

*Супозиторії* (від лат. *Suppositoria* - підставляти, підкладати) - лікарська форма відома людству не одне тисячоліття. Тверді однодозові лікарські засоби

*Ректальні супозиторії* (*Suppositoria rectalia*) призначені для введення в пряму кишку.

*Вагінальні супозиторії* (*Suppositoria vaginalia*) використовують для введення в піхву.

*Палички* (*Bacilli*) призначені для введення в сечовипускальний канал, канал шийки матки, норицеві і ранові ходи, слуховий отвір.

**План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях абстракції.</b>	<b>Тип лекції, оснащення лекції.</b>	<b>Розподіл часу.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
I	<i><b>Підготовчий етап</b></i>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.		комбінова	2%

	<b>Основний етап</b>			
II	Викладення лекційного матеріалу.			90%
3.	План: 1. Поняття про супозиторії.		Слайди	
	2. Методи виготовлення супозиторіїв на виробництві.	I		
	Зберігання супозиторіїв препаратів.	II		
	<b>Заключний етап</b>	III		
III	Резюме лекції, загальні висновки.			
4.	Відповіді лектора на можливі запитання.		Список літератури, питання, завдання.	2%
5.	Завдання для самопідготовки студента.			3%
6.				2%

### Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Поняття про супозиторії.
2. Методи виготовлення супозиторіїв на виробництві..
3. Зберігання супозиторіїв препаратів.

### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

*Супозиторії* (від лат. *Suppositoria* - підставляти, підкладати) - лікарська форма відома людству не одне тисячоліття. Уперше про ректальні супозиторії згадувалося у найдавніших папірусах, які належать до 2600 року до н. е. З писемних пам'яток відомо, що в сиву давнину мешканці Месопотамії і Єгипту

застосовували для лікування супозиторії, до складу яких входили рослинні і тваринні жири, мед, ладан, соки рослин, смоли та ін. Ці речовини використовувалися як основи приблизно до XVIII століття, потім до кінця другого десятиліття XX століття як супозиторна основа використовувалось лише масло какао. У наш час запроваджено велику кількість супозиторних основ, для яких характерні безперечні переваги перед маслом какао.

### **Загальні властивості**

Супозиторії - тверді однодозові лікарські засоби. Форма, об'єм і консистенція супозиторіїв мають відповідати ректальному застосуванню. Вони містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у простій або складній основі, яка може розчинятися або диспергуватися у воді чи плавитися при температурі тіла.

Розрізняють супозиторії ректальні (свічки), вагінальні і палички.

Лікарські засоби для ректального застосування можуть бути класифіковані як:

- ректальні супозиторії;
- ректальні капсули;
- ректальні розчини і суспензії;
- порошки і таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій;
- м'які лікарські засоби для ректального застосування;
- ректальні піни;
- ректальні тампони.

*Ректальні супозиторії (Suppositoria rectalia)* призначені для введення в пряму кишку.

*Вагінальні супозиторії (Suppositoria vaginalia)* використовують для введення в піхву.

*Палички (Bacilli)* призначені для введення в сечовипускальний канал, канал шийки матки, норицеві і ранові ходи, слуховий отвір.

Загальна властивість супозиторіїв - їх здатність при кімнатній температурі знаходитися в стані твердих тіл, а при температурі тіла перетворюватися в рідину. Ця властивість має важливе значення при медичному застосуванні таких лікарських форм. Твердість супозиторіїв дає можливість перебороти

рефлекторний опір м'язів і тканин, а рідка консистенція в порожнинах тіла - рівномірно розподілити по слизовій оболонці лікарські речовини, що можуть справляти на організм як місцеву (локальну), так і резорбтивну (системну) дію. За останні роки збільшився промисловий випуск таких лікарських форм, зумовлений значними їх перевагами перед іншими формами. Супозиторії можна застосовувати під час швидкої невідкладної допомоги, тому що їхній фармакологічний ефект виявляється значно раніше, ніж у пероральних лікарських формах. Це пов'язано зі швидким усмоктуванням ліків у товстому кишечнику і проникненням їх у кров, минаючи печінку через середні та нижні гемороїдальні вени. За тривалістю дії супозиторії наближаються до ін'єкційних препаратів, але їх введення не порушує цілісність шкірного покриву. Крім того, ректальне застосування ліків дуже часто дає можливість знизити одноразову дозу за рахунок пролонгованого вивільнення їх із супозиторіїв. Багато ліків при пероральному введенні інактивуються ферментами травних соків, виявляють несприятливий вплив на шлунково-кишковий тракт і печінку - цих вад позбавлені ректальні лікарські форми.

На швидкість всмоктування лікарських засобів із супозиторіїв впливають такі фізіологічні чинники, як стан прямої кишки, кровообіг поверхні всмоктування, м'язовий тонус і шар слизу на поверхні стінок прямої кишки.

Найбільш впливовим чинником на абсорбцію діючих речовин із супозиторіїв є природа основи, на яку припадає до 90 % від маси супозиторіїв. Допоміжні речовини тісно контактують і з різною силою взаємодіють з лікарськими засобами. Це зумовлює ступінь їх вивільнення із ректальної форми впливає на повноту та швидкість усмоктування.

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем або іншу форму; максимальний діаметр звичайно не перевищує 1,5 см.

Маса одного супозиторія повинна перебувати в межах від 1 до 4 г, довжина - 2,5-4 см при ширині в основі не більше 1,5 см. Маса супозиторія для дітей має бути від 0,5 до 1,5 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки - *globuli*), яйцеподібними (овули - *ovula*) або мати форму язика - плоского тіла із



закругленим кінцем (песарії - pessaria). Маса цих лікарських форм коливається в межах від 1,5 до 6 г.

Палички мають форму циліндрів із загостреним кінцем товщиною 2-5 мм і довжиною до 10 см.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

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

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

У структурі супозиторіїв розрізняють основні (лікарські речовини) і допоміжні (носії або основа) компоненти.

До супозиторних основ висувається низка вимог:

- вони повинні зберігати достатню твердість при кімнатній температурі;
- температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури людського тіла;
- не повинні подразнювати слизову оболонку прямої кишки та викликати інші небажані дії, тобто повинні бути фізіологічно індиферентними;
- не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії лікарської речовини;
- не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, які вводять у супозиторну масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані і технологічні вимоги до основ.

До них відносяться:

- хімічна і фізична стабільність основи в процесі виготовлення і зберігання супозиторіїв;
- здатність легко формуватися і зберігати необхідну твердість при

введенні;

- спроможність емульгувати необхідну кількість розчинів;
- мати певну пластичність, в'язкість, час повної деформації, тобто певні

структурно-механічні властивості.

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

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

Ліпофільні основи мають відповідати таким вимогам:

- швидко плавитися в прямій кишці;
- температура плавлення не повинна перевищувати 37 °С;
- мати достатню твердість і невеликий інтервал між температурою

плавлення та застигання;

- мати достатню в'язкість;
- добре поглинати рідини;
- бути стабільними при зберіганні.

*Масло какао* в наш час у фармакопеях ряду країн залишається офіційною основою. Воно складається із суміші тригліцеридів: тристеарину, трипальметину, триолеїну, трилаурину, триарахіну. Склад масла какао пояснює поліморфні модифікації цієї основи з різними фізичними властивостями.

При плавленні цієї основи при температурі понад 36 °С і подальшому охолодженні в різних умовах, а також при зберіганні при температурі вище 10°С масло какао переходить у модифікацію з низькою точкою плавлення (23-24°С) і низькою температурою застигання (17-18 °С), що викликає труднощі при формуванні супозиторіїв. Масло какао також погано емульгує водні розчини, здатне до згіркнення через великий вміст кислоти олеїнової (біля 30 %). Крім того, воно може містити життєздатні патогенні мікроорганізми.

Для поліпшення структурно-механічних властивостей і спроможності до вивільнення лікарських речовин до цієї основи додають різні допоміжні

речовини: лецитин, віск білий, крохмаль, целюлозу мікрокристалічну, аеросил, пальмову олію. Приблизно такі ж властивості, як і масло какао, мають олія лавра черешкового та олія коріандрова.

*Гідрогенізовані жири* дозволяють створювати супозиторні основи, позбавлені вад масла какао. Ще в 1934 році А. Г. Босін розробив супозиторну основу бутирол — сплав гідрогенізованих жирів із парафіном. Як замітник масла какао тепер широко використовуються сплави гідрогенізованих жирів із жироподібними речовинами, емульгаторами або вуглеводневими продуктами.

У промисловому виробництві супозиторіїв використовується основа Нижньоновгородського хіміко-фармацевтичного заводу, до складу якої входять 30 % масла какао, 49-60 % гідрованої соняшникової олії і 10-21 % парафіну; ланолева основа, що складається з 60-80 % ланолю (суміш естерів кислоти фталієвої і високомолекулярних спиртів), 10-20 % кулінарного жиру і 10-20 % парафіну. Певну зацікавленість для промислового випуску супозиторіїв становить твердий кондитерський жир на пальмоядровій основі і на основі пластифікованого саломасу. Ці жири мають дрібнозернисту кристалічну структуру, яка плавиться у вузькому температурному інтервалі без помітних фазових перетворень, що вигідно відрізняє їх від масла какао і низки інших супозиторних основ.

Для підвищення температури плавлення сплавів використовуються віск, парафін, озокерит і спермацет. Ланолін, лецитин, холестерол вводять для кращого емульгування рідин.

Жирні і жироподібні основи залежно від складу мають різну в'язкість і пластичність, і від цього залежить вибір методу виготовлення супозиторних форм. З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливо цікаві основи вітепсол, естаринум, лазупол.

*Vitencil*, або імхаузен (Німеччина) - це суміш тригліцери-дів лауринової та стеаринової кислот, що містить добавки емульгатора моногліцеринового естеру кислоти лауринової. Температура плавлення 33,5-35,5 °С. Час повної деформації основ у межах 15хв.

Випускається вітепсол різних груп H,V,S,E, що розрізняються інтервалом фізико-хімічних властивостей.

*Естаринум* випускається у вигляді кількох модифікацій, що відрізняються фізико-хімічними характеристиками. У хімічному відношенні основа являє собою суміші моно-, ди- і тригліцеридів насичених жирних кислот.

*Лазупол* складається з естерів кислоти фталієвої з вищими спиртами (наприклад цетиловим і (або) стеариловим).

Випускається кілька модифікацій лазуполу, що розрізняються температурами плавлення (34-37 °С), застигання і здатністю до емульгування водних розчинів.

Усі описані зарубіжні ліпофільні основи добре емульгують водні розчини лікарських речовин, швидко застигають, мають температуру плавлення, близьку до температури тіла.

**Гідрофільні основи.** Гідрофільні основи повинні відповідати вимогам:

- швидко і повністю розчинятися в виділеннях слизових оболонок;
- не подразнювати слизові оболонки;
- змішуватися з гідрофобними лікарськими речовинами або поглинати їх;
- бути хімічно та фармакологічно індиферентними.

Сучасні гідрофільні основи представлені головним чином *поліетиленгліколями* конденсованими полімерами етиленоксиду і води. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетилен-гліколі, що розрізняються молекулярною масою - ПЕГ-400, -1500, -2000, -4000, -6000.

За кордоном поліетиленгліколеві основи відомі за назвою «карбовакс» (СТТГА), «скурол» (Франція), «постонал», «суппофарм» (Німеччина). Ця група основ здатна розчинятися в секретах слизових оболонок, повністю вивільняти лікарські речовини, не подразнюючи слизову оболонку, має тривалий термін придатності, високу фізіологічну індиферентність, порівняно доступна за вартістю.

*Желатин-гліцеринові* і *мильно-гліцеринові основи* значно рідше використовуються у виробництві супозиторіїв, хоча і включені до фармакопей ряду країн. Слід відзначити, що поліетиленоксидні основи несумісні з солями аргентуму, меркурію, бромідами, йодидами, саліцилатами, фенолом, таніном, деякими сульфаніламидами. Крім того, ця основа повільно і не повністю

розчиняється в прямій кишці, обезводнює і подразнює слизову оболонку.

Желатин - гліцерінова основа несумісна з кислотами, лугами і в'язучими засобами. При зберіганні швидко висихає та пліснявіє. Ці основи мають вади: низькі структурно-механічні властивості, недостатню стабільність, низьку резорбційну здатність. Для усунення цих вад і забезпечення оптимальних структурномеханічних характеристик супозиторних основ до них додають стеарати алюмінію, магнію та інші солі жирних кислот, а також твіни, емульгатори Т-2, № 1, бентоніт, глюкозу, крохмаль, аеросил. Для запобігання нестабільності основ до них додають антиоксиданти, консерванти, стабілізатори.

## СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ.

### ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ВИРОБНИЦТВА

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

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

1. приготування основи;
2. підготовка лікарських речовин і одержання концентрату;
3. введення лікарських речовин в основу;
4. формування (і упаковка) супозиторіїв;
5. пакування супозиторіїв.

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

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

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

*Введення лікарських речовин в основу.* Лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або суспензій розтертих порошків в основах (нерозчинні у воді і жирах). Отримані розчини або суспензії називають *концентратами*.

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45 °С, жиророзчинні - у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через бязь, а потім змішують із залишком основи. Речовини, нерозчинні у воді та основі, вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю основи, нагрітої до температури 40—50 °С. Отриманий концентрат охолоджують і розмелюють на колоїдних млинах або для термолабільних речовин — за допомогою тривалкових мазетерок. Крім того, для одержання якісних суспензій можуть використовуватися роторно-пульсаційні апарати, ротаційно-зубчасті насоси та інше обладнання. Час розтирання концентрату триває від 2 до 4 год для одержання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, який вводять в основу за типом суспензії. Готовий концентрат за допомогою насоса (через шланг із капроновим ситом) зливається в реактор (із турбінною або якірною мішалкою) для змішування із залишком основи. Операція приготування супозиторної маси проводиться при постійному перемішуванні і температурі 45-50 °С. Після позитивного аналізу (однорідність змішування компонентів, температура застигання і плавлення, час повної деформації) маса подається на стадію виливання супозиторіїв.

Потім супозиторії формують та упаковують.

*Для виливання супозиторіїв використовуються автоматичні лінії типу*

«*Sarong 200 S*» із безпосереднім дозуванням маси у сформовані комірки з полівінілхлоридної плівки з подальшою укладкою продукції в пачки.

З двох рулонів (позиція 1) подаються по одній вертикально поставленій стрічці алюмінієвої фольги або полівінілхлоридної плівки. Обидві стрічки спочатку проходять роздільно і у різальному блоці (позиція 2) розрізаються у вертикальному напрямі, щоб виконати бездоганне формування. Крім того,

завдяки розрізам полегшується наступний відрив упакованих супозиторіїв із смуги. У позиції 3 обидві стрічки формуються (чеканяться) у чашеподібні половинки, які надалі (позиція 4) з'єднуються в комплектну форму та у позиції 5 термозварюються. При цьому зверху кожної форми залишається відкритим наповнювальний отвір, через який наповнювальна голка (позиції 6, 7) вливає розплавлену супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно служить ливарною формою. Наповнювальна двостінна ємкість 7 містить майже 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується постійно за допомогою водяного обігріву при безперервно діючій мішалці. Дозування проводиться за допомогою насоса. На наступній позиції 8 упаковка герметично закривається і оснащується (позиція 9) між окремо звареними супозиторіями додатковими поперечними ребрами жорсткості (холодне тиснення). Далі (позиції 10 і 11) від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв (5, 6, 10). Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку (позиція 12),

після проходження якої утворюється готова упаковка. Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита розтягнутою поліпропіленовою плівкою (12,5 мкм), а внутрішня - полірована під зварювання при нагріванні або нашарована поліетиленом високого тиску масою 20 г/м<sup>2</sup>.

Продуктивність лінії 16 000—20 000 штук за годину.

Для виливання супозиторіїв використовується також *автоматична лінія*

«*Farmo Dui FD 22/U*» (Італія), яка має приблизно таку ж схему. Продуктивність 22000-25000 штук за годину.

Іноді виливання супозиторіїв здійснюють на автоматах із роздільними операціями відливання та пакування. У таких випадках використовуються *напівавтоматичні пристрої «Франко-Кресні»*. Виливання ректальних і вагінальних свічок тут відбувається без операції пакування. Пристрій оснащений:

- двома живильними бункерами із паровим обігрівом і лопатевими мішалками (70-600 об/год), в які подається супозиторна маса;
- приймачами-дозаторами;
- дозувальними насосами;

- трьома синхронно обертовими дисками;
- гніздами металевих форм (форми кількістю по 36 штук розташовуються на двох крайніх обертових дисках);
- холодильною установкою;
- ножем, який підігрівається, для зняття надлишку маси;
- пристроєм для виштовхування супозиторіїв у приймальні збірники ілотки.

Після формування супозиторії відбраковуються за зовнішнім виглядом, проводиться їх аналіз. Сушать супозиторії при температурі 10-15 °С протягом 2-3 год із додатковим обдуванням повітрям для видалення охолоджувальних і змазувальних компонентів. Готові супозиторії надходять на *фасовку* та *упаковку* за допомогою напівавтоматів.

Напівавтомат для пакування супозиторіїв діє за такою схемою. Супозиторії вручну вкладаються в комірки обертового диска, із якого горизонтальним штовхачем вони виштовхуються через вхідний отвір, утворений целофановими стрічками. Свічки приймаються утримувачем, пресувальні штампи покривають і запаковують свічки в целофан. За допомогою відсікального пристрою, відбувається їх розподіл по 5 штук і відрізання.

Запаковані свічки надходять на автомати, де вкладаються по 10 штук у картонні коробки, куди вкладають листок-вкладиш, проставляють на етикетці номер серії і термін придатності.

Зберігають готову продукцію в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 20 °С, у щільно закритих контейнерах. На етикетці додатково зазначають: назву діючої речовини і її вміст в одиниці дозованого лікарського засобу; спосіб застосування; умови зберігання; термін придатності.

При приготуванні супозиторіїв методом виливання їх маса залежить від розміру гнізда форми (об'єму), питомої маси використаних лікарських речовин і основи.

По-перше, коли лікарські речовини входять до складу супозиторіїв кількістю до 5 %, або добре розчинні в основі, можна не брати до уваги цей незначний об'єм, що вони займають у формах.



По-друге, коли речовини входять у супозиторні основи у великих кількостях, не можна нехтувати тим об'ємом основи, який витісниться при виливанні у форми. У цих випадках необхідно знайти точне співвідношення між об'ємом, який займають лікарські речовини, і об'ємом основи, інакше точність дозування буде порушена. Це співвідношення виражається «коефіцієнтом заміщення» і «оберненим коефіцієнтом заміщення».

*Коефіцієнтом заміщення  $E_{жс}$*  називають кількість лікарської речовини, що заміщає одну масову частину жирової основи з питомою масою 0,95, тобто ця кількість лікарської речовини займає такий же об'єм, як і одна масова частина жирової основи.

*Оберненим коефіцієнтом заміщення  $1/E_{жс}$*  називають кількість жирової основи, що заміщає одну масову частину лікарської речовини. Тобто кількість жирової основи еквівалентна за об'ємом 1,0г лікарської речовини. У таблиці наведені значення  $E$  і  $1/E_{жс}$  для лікарських речовин, що найчастіше використовуються в супозиторних лікарських формах.

Важливою метою виливання є те, що може відбутись розшарування маси під час дозування і застигання особливо в тих випадках, коли до складу супозиторної маси включені нерозчинні інгредієнти з великою густиною чи рідини, які погано змішуються з водою. Щоб запобігти цьому, необхідно збільшити в'язкість основи, уникати високої температури при виливанні маси і проводити перемішування маси перед виливанням у форми.

Важливе значення в удосконалюванні технології виготовлення супозиторіїв має спосіб *нетермічного приготування пресуванням композицій* охолоджених і здрібнених основ із лікарськими речовинами.

Коефіцієнт заміщення жирових і желатин-гліцеринових основ для деяких лікарських речовин

Лікарська речовина	$E_{жс}$	«V-E»	$\xi_{ж-г}$	$1/\xi_{ж-г}$
Ампіокс	1,14	0,88	0,94	1,06
Ампіцилін	1,0	1,0	0,826	1,21
Анальгін	1,27	0,79	1,05	0,95
Анестезин	1,33	0,75	1,1	0,91
Антипірін	1,25	0,80	1,03	0,97

Вісмуту нітрат основний	4,8	0,21	3,96	0,25
Глюкоза	1,23	0,81	1,02	0,98
Галуни алюмокалієві	1,8	0,56	0,49	0,67
Дерматол	2,6	0,38	2,15	0,465
Диклоксациклін	1,1	0,91	0,91	ІД
Етакридину лактат	1,50	0,63	1,31	0,76
Еуфілін	1,25	0,80	1,03	0,87
Іхтіол	1,1	0,91	0,91	1,1
Кальцію глюконат	2,01	0,50	1,66	0,60
Кальцію лактат	1,53	0,65	1,26	0,70
Камфора	0,98	1,02	0,81	1,23
Кислота аскорбінова	1,73	0,58	1,43	0,70
Кислота борна	1,60	0,625	1,32	0,76
Кислота виннокам'яна	1,03	0,97	0,85	1,17
Кислота лимонна	1,27	0,79	1,05	0,95
Кокаїну гідрохлорид	1,18	0,85	0,975	1,025
Ксероформ	4,8	0,21	3,96	0,25
Левоміцетин	1,59	0,63	1,31	0,76
Лист наперстянки (порошок)	1,81	0,55	1,50	0,67
Лінкоміцин	1,20	0,83	0,99	1,01
Ментол	1,09	0,92	0,90	1,11
Метациклін	1,14	0,88	0,94	1,06
Метацилін	1,08	0,93	0,89	1,12
Морфію гідрохлорид	1,18	0,85	0,97	1,03
Натрію бромід	2,22	0,45	1,83	0,546

Натрію гідрокарбонат	2,12	0,47	1,73	0,57
Натрію саліцилат	2,50	0,40	2,06	0,48
Новобіюцин натрію	1,20	0,83	0,99	1,01
Новокаїн	1,40	0,71	1,156	0,865
Оксацилін	1,04	0,96	0,86	1,16
Олія рицинова	1,0	1,0	0,826	1,21
Осарсол	1,45	0,69	1,20	0,83
Папаверину гідрохлорид	1,59	0,63	1,31	0,76
Парафін	1,0	1,0	0,826	1,21
Протаргол	1,40	0,71	1,156	0,865
Резорцин	1,41	0,71	1,165	0,858
Сірка осаджена	1,141	0,71	1,165	0,858
Стрептоцид	1,61	0,62	1,33	0,75
Танін	0,90	1,10	0,74	1,35
Теофілін	1,23	0,81	1,02	0,98
Фенілсаліцилат	1,40	0,72	1,16	0,86
Фенобарбітал	1,40	0,72	1,16	0,86
Фенол	1,10	0,91	0,91	1,10
Феруму лактат	1,59	0,63	1,31	0,76
Фурозалідон	1,81	0,55	1,50	0,67
Хініну гідрохлорид	1,20	0,83	0,99	1,01
Хінозол	1,36	0,74	1,12	0,89
Хлоралгідрат	1,20	0,83	0,99	1,01
Цинку оксид	4,00	0,25	3,30	0,30
Цинку сульфат	2,0	0,50	1,65	0,61

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

Перевага цього методу полягає в можливості запобігти деструкції термолабільних лікарських речовин, відсутності седиментації діючої речовини і уникнути її можливої несумісності з розплавленою супозиторною основою. Цей метод може застосовуватись при використанні пластичних основ. Оскільки маса дозується за об'ємом, потрібно використовувати коефіцієнт заміщення лікарських речовин. У процесі виготовлення пресованих супозиторіїв непотрібно прикладати значні зусилля для виштовхування, тому що частинки жирової основи відіграють роль ефективного мастила у пристіночному шарі внаслідок їх інтенсивного пластичного витікання.

Метод пресування є особливо придатним у виробництві супозиторіїв із серцевими глікозидами, деякими термолабільними гормональними препаратами, біогенними стимуляторами, тому що в процесі приготування забезпечується висока точність дозування, термостабільність лікарських речовин.

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ СУПОЗИТОРІЇВ. НОМЕНКЛАТУРА

Відповідно до Державної фармакопеї України супозиторії контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація діючих речовин і антимікробних консервантів, середня маса і однорідність маси, розпадання, однорідність вмісту, температура плавлення або час повної деформації, розчинення, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів. При необхідності додатково контролюють кислотне та перекисне числа, а також розмір частинок.

Супозиторії мають бути однорідними. Однорідність визначають візуально, на поздовжньому зрізі мають бути відсутні вкраплення. Однорідність маси чи середню масу визначають зважуванням 20 супозиторіїв з точністю до 0,01 г. Відхилення в масі не повинне перевищувати  $\pm 5\%$ . Якщо немає інших

ззначень, супозиторії з вмістом діючої речовини менше 2мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу.

Для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільних основах визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати 37 °С. Температуру плавлення вимірюють відкритим капілярним методом (ДФУ, п. 2.2.15).

Якщо визначити температуру плавлення важко, визначають час повної деформації, який має становити не більше 15хв. Визначення часу повної деформації проводять згідно з методикою додатка 1 до статті «Лікарські засоби для ректального застосування» (ДФУ). Для супозиторіїв, які виготовлені на гідрофільних основах, визначають час розчинення за методикою тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм (ДФУ, п. 2.9.3). Час розчинення має бути не більше 60хв.

Тест на розпадання супозиторіїв проводять за методикою «Розпадання супозиторіїв і песаріїв» (ДФУ, п. 2.9.2). Супозиторії на жирових основах повинні розпадатися за 30хв, а на гідрофільних - через 60хв. Номенклатура супозиторіїв. У номенклатуру супозиторіїв і піхвових кульок промислового виробництва включені такі найменування (приклади прописів):

*Цефекон* (Suppositoria «Cefeconum»). Склад: саліциламід 0,6г, амідопірин 0,2г, фенацитин 0,2г, кофеїну (або кофеїнбензоату натрію) 0,05 г.

*Бетіол* (Suppositoria «Bethiolum»). Склад: екстракту беладони 0,15 г, іхтіолу 0,2 г.

*Анузол* (Suppositoria «Anusolum»). Склад: екстракту беладони 0,02г (або 0,015г), ксероформу 0,1г, цинку сульфату 0,05г, гліцерину 0,12г.

*Анестезол* (Suppositoria «Anaesthesolum»). Склад: анестезину 0,1г, дерматолу 0,04г, ментолу 0,004г, цинку оксиду 0,02г.

*Супозиторії з гліцерином* (Suppositoriacum Glycerino). Склад: гліцерину 1,44г (або 2,46г), кислоти стеаринової 0,12г (або 0,25г), натрію вуглекислого кристалічного 0,06г (або 0,13г) .

*Супозиторії з дигітоксеном* (Suppositoriacum Digitoxino) містять дигітоксину 0,00015г.

*Свічки антисептичні біологічні* (Suppositoria antiseptica biologica). Склад:

сухої суміші бичачої плазми і тромбопластину 0,9г, левоміцетину 0,02г, новокаїну 0,12г, екстракту беладони 0,015 г.

*Свічки апілаку* (Suppositoria«Apilacum»)містить апілаку ліофілізованого 0,005г (або 0,01г).

*Нео-Анузол* (Suppositoria «Neo-Anusolum»). Склад: цинкуоксиду 0,2г, бісмуту нітрату основного 0,075г, таніну 0,05г, йоду 0,005г, резорцину 0,005г, метиленового синього 0,003г.

*Свічки з іхтіолом* (SuppositoriacumIchthyolo)містять іхтіолу **0,2** г.

*Осарбон* (Globuli«Osarbonum»).Склад: осарсолу 0,35г, кислоти борної 0,3г, глюкози 0,3г.

*Осарцид* (globuli«Osarcidum»).Склад: осарсолу 0,3г, глюкози 0,2г, кислоти борної 0,3г, стрептоциду 0,3 г.

### **Перспективи розвитку ректальних лікарських форм**

Ректальні супозиторії —перспективна лікарська форма, що розвивається за декількома напрямками.

**Ліофілізовані супозиторії.** Завдяки пористій структурі та великій внутрішній поверхні такі супозиторії швидко розпадаються в незначній кількості секрету слизової оболонки прямої кишки і вивільняють лікарські речовини, що містяться в них. Виготовляють їх із водних суспензій або емульсій допоміжних і лікарських речовин; після виливання у форми підлягають глибокому заморожуванню (ліофілізації).

**Пористі супозиторії.** Для збільшення поверхні контакту слизової оболонки прямої кишки з уведеними супозиторіями і прискорення вивільнення лікарських компонентів запропоновані пористі супозиторії, які виготовляють виливанням розплавленої маси у форми з подальшим вакуумуванням при глибині вакууму 80 кПа (**600** мм рт. ст.).

**Порожнисті супозиторії** заповнюються емульсіями, суспензіями або розчинами лікарських речовин, сприяють також більш швидкому вивільненню лікарських речовин.

**Багатошарові супозиторії.** У ряді країн запатентовані двох-і багатошарові супозиторії. Оболонку таких супозиторіїв виготовляють з основи з менш високою температурою плавлення. Вона містить лікарські речовини місцевої дії

(анестезин, екстракт беладони). У стержень вводять речовини, які чинять резорбтивну дію на організм. Для стержня використовують основу, що має більш високу температуру плавлення.

**Супозиторії з плівковими покриттями.** Контрольована доставка лікарських речовин при ректальному введенні може здійснюватися використанням супозиторіїв із плівковими покриттями, які сповільнюють дифузію активного компонента, або укладанням супозиторіїв у капсули.

**Забарвлені супозиторії.** Велике значення має забарвлення супозиторіїв, призначене не стільки для візуальної ідентифікації різних фармакологічних груп речовин, скільки для захисту супозиторіїв від впливу певного спектра променів, що викликають окиснення, деструкцію вхідних компонентів.

### **Виробництво ректальних мазей, капсул, аерозолів, тампонів**

М'які лікарські засоби для ректального застосування останнім часом набули поширення в медичній практиці. Вони представлені кремами, гелями, мазями і являють собою однодозові лікарські засоби у контейнерах, оснащених відповідними аплікаторами.

Значне, до 50 г, одноразове введення м'якого лікарського засобу дозволяє збільшити кількість застосованої лікарської речовини. Крім того, велика кількість основи в цих лікарських формах дозволяє призначати лікарські речовини, які при інших способах введення можуть викликати подразнення.

**Ректальні капсули** - одна з перспективних лікарських форм. Це тверда однодозова лікарська форма, в основному подібна до м'яких капсул. Вони являють собою ємкості з желатинової плівки за формою супозиторія, наповнені одноразовою дозою лікарської речовини у вигляді лініменту, мазі, емульсії або розчину. Оболонка капсул готується з вищих сортів желатину з добавкою 30-36 % гліцерину, який забезпечує еластичність і відносну міцність капсул, а також відносно швидке їх розчинення у прямій кишці. До переваг цієї ректальної форми відноситься можливість вибору доступних основ, більш широкий інтервал температур зберігання і використання порівняно із супозиторіями, повна механізація та автоматизація процесу капсулування.

**Ректальні розчини і суспензії (клізми)** - рідкі лікарські засоби, призначені для введення в пряму кишку з метою одержання загальної або

місцевої дії. Вони можуть бути використані із діагностичною ціллю. Відомо, що з водних розчинів, уведених у пряму кишку у формі клізми, лікарські речовини всмоктуються дуже швидко. Однак частина розчину виливається назовні. У таких випадках лікарські розчини зручніше вводити за допомогою ректальних піпеток-ректіолів, що складаються з еластичного балончика з наконечником. Балончик виконаний у вигляді гофрованого контейнера місткістю 2,5-5мл. Наконечник жорстко прикріплений до нього і виготовлений з поліетилену. Використання для заповнення ректіолів олеогелів, лініментів, мазей відкриває широкі можливості розширення асортименту проктологічних лікарських форм. Ректальні розчини і суспензії випускають у контейнерах місткістю від 2,5мл до 2000мл.

**Ректальні тампони** - це тверда однодозова лікарська форма, призначена для введення в нижню частину прямої кишки на певний час. Вони являють собою пластмасовий стержень, обгорнений ватою з адсорбованими на ній лікарськими речовинами. Ватний тампон покритий тонким шаром альгінату. Перед застосуванням тампон на якийсь час занурюють у воду, унаслідок чого оболонка альгінату набухає і не перешкоджає процесу дифузії лікарської речовини. Тампон вводять у пряму кишку на 2год. Застосовують, як правило, для лікування геморою.

**Ректальні піни** в наш час набули інтенсивного розвитку. Піни вигідно відрізняються від інших лікарських форм, які застосовуються у проктології. Мазі та креми не проникають у складки слизових оболонок і в більш глибокі зони кишечника. Супозиторії не забезпечують лікування всіх ділянок анального каналу; для них характерний більш короткочасний терапевтичний ефект порівняно з пінами. Піни утворюються при виході з аерозольної упаковки, якщо до складу концентрату входять піноутворювач (його роль виконують ПАР) і заемульгований або розчинений пропелент (як правило, скраплений під тиском газ). Після видачі через клапано-розпилю-вальну систему аерозольного балона пропелент випаровується і бульбашки газу, збільшуючись в об'ємі, утворюють піну — грубу дисперсію парів пропеленту в емульсійній або іншого типу системі.

Піни займають великий об'єм при низькій питомій масі. Це дозволяє



невеликими кількостями емульсії, переведеними в піну, обробляти значні поверхні або заповнювати великі об'єми. Піна локально і безболісно наноситься на уражену поверхню, забезпечуючи тепло- і газообмін і створює бар'єр для інфікування рани з зовні.

Наявність ПАР надає їй прекрасну адгезію і здатність очищати уражену поверхню від некротичних тканин; розширяючись, піни проникають у ранові кармани і порожнини. При правильному виборі допоміжних речовин піни тривалий час зберігають стабільність, забезпечуючи пролонгацію дії лікарських препаратів. Невелика кількість препарату при переході в піну займає великий об'єм, однак концентрація лікарських речовин у міжплівково-вій рідині залишається при цьому високою. У піну можна переводити різні дисперсні системи: розчини, емульсії, суспензії, що відкриває великі можливості для створення комбінованих препаратів. Пінні препарати в аерозольній упаковці, які застосовуються в проктології, містять у своєму складі антисептики, анестетики, кортикостероїди, протизапальні речовини нестероїдної структури. Більш докладно про пінні препарати в аерозольній упаковці викладено в главі «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

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

**Питання:**

1. Що таке супозиторії?
2. Основні групи супозиторіїв.
3. Вкажіть основи для виготовлення супозиторіїв МЛФ.
4. Поясніть призначення допоміжних речовин. В яких випадках їх застосовують?
5. Наведіть приклади допоміжних речовин.
6. Вкажіть яке значення рН мають супозиторії?
7. Як можна поліпшити технологічні властивості супозиторіїв?

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**

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

## **Питання для самоконтролю:**

1. Які вимоги якості щодо супозиторіїв пред'являє ДФУ?
2. Оцініть перспективність промислового виробництва супозиторіїв.
3. З чого складається процес отримання різних супозиторіїв?
4. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді супозиторіїв.

## **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

## **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

### **Основна:**

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

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

3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.

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

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

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

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

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

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

- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.

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

- Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С.Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.

- Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.

- Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980

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

### Електронні інформаційні ресурси

- Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.

- Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>

- [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України

- [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
- [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
- Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
- Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ  
<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
- Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ – [Електроний ресурс]. – Режим доступу:  
<http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
- [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
- [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

## Лекція № 18

**Тема: «Виробництво медичних пластирів, характеристика, класифікація, промислове виробництво. Гірчишники.- 2 год.**

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

ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

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

**Мета:** познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику виробництву пластирів ТТС та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості.

### **Основні поняття:**

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

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

*Пластурі свинцеві* — містять у своєму складі свинцеве мило. Свинцеві мила сплавляються зі смолами, восками, лікарськими речовинами, не забруднюють одяг, стійкі при зберіганні.

*Лейкопластур (Leucoplastrum)*. Липкий пластур еластичний намазаний (*Emplastrum adhaesivum elasticum extensum*). Пластур має такий *склад*: каучуку натурального 25,7 частини; каніфолі 20,35 частини; цинку оксиду 32 частини; ланоліну безводного 9,9 частини; парафіну рідкого 11,3 частини; неозону Д 0,75 частини.

*Церигель (Cerigelum)* містить: полівінілбутиралу 4,0 частини; цитилпіридинію хлориду 0,2 частини; спирту етилового 96%-вого 100,0 частин. Клей — безбарвна опалесцентна, дещо в'язка рідина із запахом спирту.

**Основні поняття:**

**План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях</b>	<b>Тип лекції, оснащення</b>	<b>Розподіл часу.</b>
--------------------	----------------------------------------------	--------------------------	----------------------------------	---------------------------

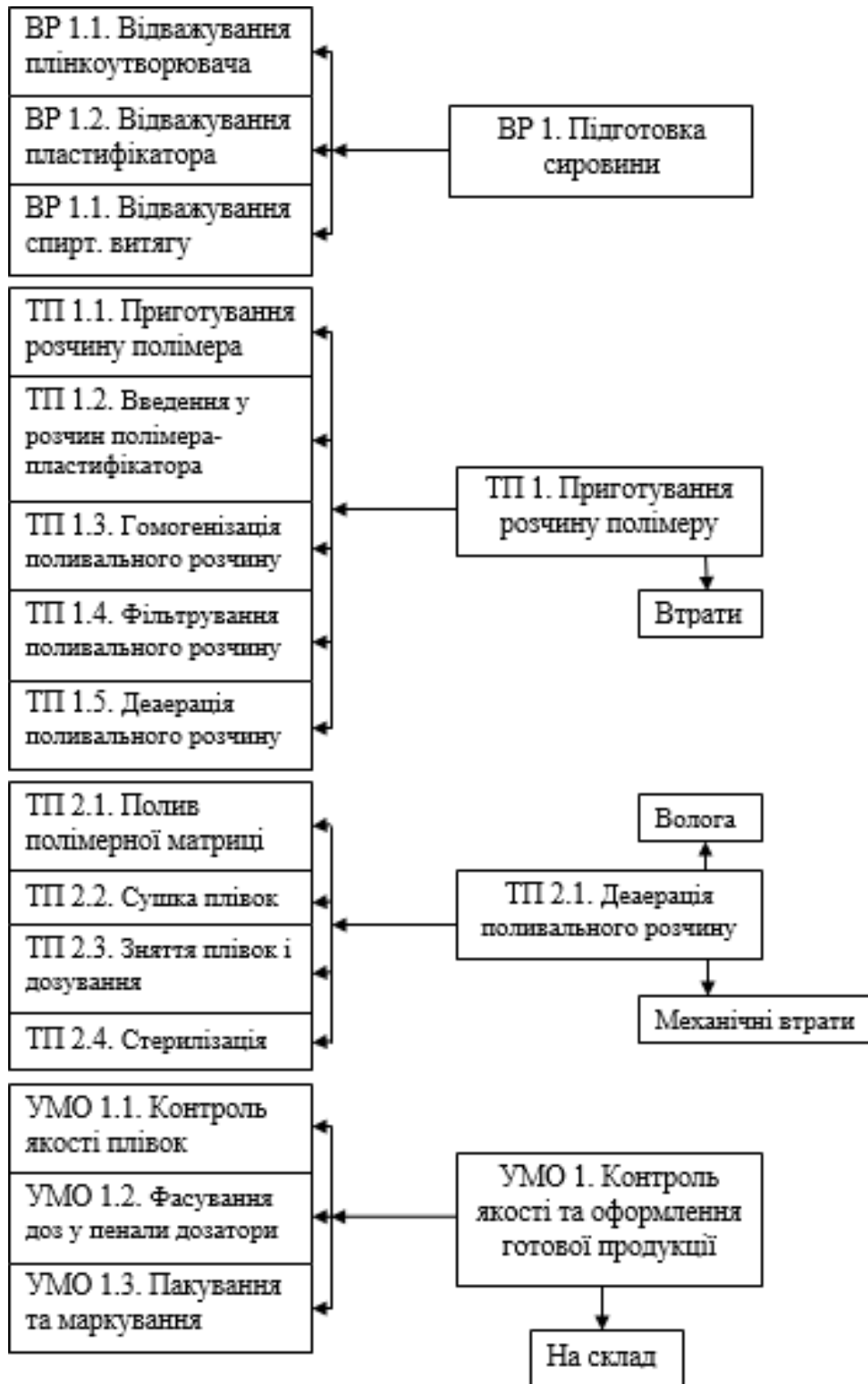
		<b>абстракції.</b>	<b>лекції.</b>	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
I	<b><i>Підготовчий етап</i></b> Визначення навчальних цілей.			1%
1.			Лекція комбінова	
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
	<b><i>Основний етап</i></b> Викладення лекційного матеріалу.			90%
II	План:		Слайди	
3.	1. Пластирі 2. Пластирі свинцеві 3. Каучукові пластирі 4. Пластирі рідкі, або шкіряні клеї	I		
	<b><i>Заключний етап</i></b>	II		
III	Резюме лекції, загальні висновки.			2%
4.				
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.	III		3%
6.	Завдання для самопідготовки студента.		Список літератури, питання, завдання.	2%

## Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Пластирі
2. Пластирі свинцеві
3. Каучукові пластирі
4. Пластирі рідкі, або шкіряні клеї

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

## СТРУКТУРНО-ЛОГІЧНА СХЕМА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОПЛІВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЕРМІЧНИХ ОПІКІВ



1. Пластирі

Сучасна фармацевтична технологія в якості однієї з базових задач вважає створення нових лікарських форм з високою терапевтичною активністю, що забезпечують контрольоване вивільнення лікарських засобів і їх конкретну доставку до місця патологічного процесу. Це надзвичайно важливо, тому що існують такі групи серйозних хронічних захворювань, для подолання яких слід враховувати не тільки дію власне лікарського засобу, але і спосіб його доставки в організм. Таким важким захворюванням, характерним для нашого часу, є атеросклероз, соціальне значення якого, на жаль, велике. Однією з причин його домінуючої ролі в ряду сучасних патологій є недостатньо ефективна фармакотерапія. Лікарських препаратів для лікування і профілактики атеросклерозу не так вже й багато, а асортимент лікарських форм обмежується таблетками або ін'єкційними розчинами. З лікарських засобів гіполіпідемічної дії в даний час найбільш поширені статини і фібрати, проте відомі й такі вітчизняні лікарські препарати як дізіпропіламмонія діхлорацетат (ДІПРОМІСТ-ний), який малотоксичний, а синтез недорогий і нескладний. Однак при його пероральному прийомі можливі побічні явища в шлунково-кишковому тракті, так що він не дуже широко використовується у вигляді традиційних лікарських форм - таблеток. Тому вдосконалення цього лікарського засобу за рахунок розробки оригінальних і ефективних лікарських форм актуально і можливо.

Серед різних систем доставки лікарських речовин найбільше поширення, виражений науковий і виробничий потенціал, а також комерційний успіх отримали трансдермальні формальні терапевтичні системи (ТТС), що представляють собою альтернативні форми пероральних і парентеральних традиційних лікарських форм, які здатні безперервно подавати в організм лікарський засіб зі швидкістю, що створює в кровотоці постійний рівень концентрації лікарського засобу, близький до мінімального терапевтичного урівню. ТТС мають багато незаперечних переваг і очевидних переваг перед іншими лікарськими формами і тому можуть бути використані для лікарських засобів, пероральний шлях введення яких мало ефективний, а ін'єкційний є недостатньо щадним.

За своєю структурою і дизайну трансдермальна терапевтична система являє собою пластрин. Тому досить часто в літературі можна зустріти «перехрещення» понять ТТС і трансдермальний пластрин, який дійсно є



основною моделлю сучасних ТТС.

Незважаючи на всі переваги трансдермальних пластирів, що забезпечують необхідний ефект шляхом проникнення діючої речовини через неушкоджену шкіру, в основному, їх виробниками є фірми Франції, Німеччини, Японії, Швеції.

Тому дослідження можливості використання трансдермального пластиру як лікарської форми для гіполіпидемических лікарських засобів, зокрема для дипромонія, - питання актуальне і значимий з науково-практичних позицій.

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

Пластирі при кімнатній температурі мають вигляд твердої маси. При температурі тіла вони розм'якшуються, а при температурі 65-100 °С - плавляться. За цих умов їх можна сплавляти з різними лікарськими і допоміжними речовинами і змішувати з порошкоподібними матеріалами. Крім того, пластирі можуть випускатися у вигляді рідин, у скляних флаконах, алюмінієвих тубах, аерозольних балонах. Залежно від медичного призначення пластирі поділяють на епідерматичні, ендерматичні і діадерматичні.

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

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

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

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

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

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

Пластирна основа може містити натуральні (каніфоль) і синтетичні смоли, віск, парафін, церезин, вазелін, ланолін, свинцеві солі вищих жирних кислот (свинцеве мило), жири, каучук, нітроцелюлозу, кополімери вінілпіролідону з вінілацетатом, поліме-такрилати та акрилати, леткі розчинники (ефір, бензин, етанол). До її складу входять пластифікатори (лінетол, рослинні олії, дибутилфталат, спирт цетиловий та інші), антиоксиданти, наповнювачі тощо.

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

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

## **2. Пластирі свинцеві**

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

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

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

*Склад:* плюмбуму оксиду (свинцевого глету) — 10,0 г; олії соняшникової — 10,0 г; свинячого жиру очищеного — 10,0 г; води очищеної достатня кількість. У хімічному відношенні пластир являє собою суміш свинцевих солей. В основі промислового способу виробництва пластиру лежить реакція омилення жирів плюмбуму оксидом у присутності води при температурі кипіння маси. Основним обладнанням є реактори емальовані або з нержавіючої сталі (виключене використання мідних і міднолуджених котлів), які мають парову

оболонку та мішалку.

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

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

Відсутність піни при довгому нагріванні маси вказує на те, що вода википіла, і температура суміші може перевищити 110°С. Додавання чергових порцій води призводить до розбризкування маси, тому необхідно бути обережним. У процесі варіння початковий червонуватий колір суміші поступово переходить у білувато-сірий, а під кінець варіння — у білуватий. Варіння пластиру вважається закінченим, якщо невелика проба, вилита в холодну воду, являє собою пластичну масу, яка при розминанні не мазка і не прилипає до пальців. Готовий пластир звільняють від гліцерину багаторазовим розмішуванням маси в теплій воді за допомогою тістомісилки, що обігривається. Відмитий таким чином пластир знову переводять у реактор і нагрівають до 105-110 °С до повного видалення води. Проба висушеного свинцевого пластиру, узятого шпателем, повинна витягуватися в тонку прозору нитку. Погано висушений і недостатньо звільнений від гліцерину пластир при зберіганні стає твердим і ламким, гіркне і

пліснявіє. На якість пластиру впливає якість вихідних жирів, плюмбуму оксид не повинен містити домішок сурику ( $Pb_3O_4$ ), що майже не омилює жири. Використана вода не повинна містити карбонатів, сульфатів і вуглекислоту, що перетворюють плюмбуму оксид в плюмбуму сульфати і карбонати, які не окислюють жирів.

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

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

Пластирі на основі простого свинцевого пластиру прийнято поділяти на *свинцево-смоляні* та *свинцево-воскові*.

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

Свинцевий пластир і каніфоль сплавляють у реакторі з паровим обігрівом. До напівохолодженої маси при безперервному перемішуванні додають скипидар. Зотриманої маси видавлюють або викачують палички. Застосовують як легкий подразнювальний засіб. Пластир епіліновий 4 % - вий (*Emplastrum Epilini*) належать до свинцево-воскових пластирів і має такий *склад*: епіліну цитрату 4,0 частини; пластиру свинцевого простого 51,0 частина; ланоліну безводного 20,0 частин; воску 5,0 частин; води очищеної 20,0 частин. Однорідна липка маса світло-жовтого або буровато-жовтого кольору м'якої консистенції. Пластир не повинен мати згірклого запаху.

Застосовується як депіляційний засіб при грибкових захворюваннях шкіри. *Приготування епілінового пластиру*. У реактор із паровою оболонкою і мішалкою поміщають попередньо відважені простий свинцевий пластир, віск і ланолін безводний. Суміш сплавляють при постійному перемішуванні, фільтрують у гарячому вигляді через капронову сітку. Епіліну цитрат розчиняють у відміреній кількості води, уводять у розплав і емульгують при перемішуванні до утворення однорідної маси і повного її охолодження. Готовий пластир фасують у банки з темного скла.

*Стандартизацію готового продукту* проводять за реакціями істинності і

кількісного вмісту епіліну цитрату (3,8 - 4,2 %), органолептичними показниками. Пластир «Уреапласт» (*Emplastrum «Ureaplastum»*) містить сечовину 20,0 частин; води 10,0 частин; бджолиного воску 5,0 частин; ланоліну 20,0 частин; свинцевого пластиру 25,0 частин.

Застосовується як кератолітичний засіб при лікуванні оніхомікозів.

### ПЛАСТИРІ СМОЛЯНО-ВОСКОВІ

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

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

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

Застосовується як засіб для видалення мозолей (кератолітичний засіб).

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

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

### 3. Каучукові пластирі

Каучукові, або гумові, пластирі вперше були запропоновані в 1888 році і являють собою суміш каучуку зі смолами, лікарськими і допоміжними речовинами. Вони набули широкого розповсюдження завдяки багатьом перевагам порівняно з іншими пластирами. Каучукові пластирі тривалий час зберігають свою клейкість; до них можна додавати в значній кількості лікарські речовини, не змінюючи їхню консистенцію; вони нешкідливі для людського організму; не вступають у взаємодію з лікарськими речовинами і зручні в застосуванні.

До каучукових пластирів відносяться лейкопластир, лейкопластир бактерицидний, мозольний «Саліпод», перцевий, гірчичники.

Лейкопластир (*Leucoplastrum*). Липкий пластир еластичний намазаний (*Emplastrum adhaesivum elasticum extensum*). Пластир має такий *склад*: каучуку натурального 25,7 частини; каніфолі 20,35 частини; цинку оксиду 32 частини; ланоліну безводного 9,9 частини; парафіну рідкого 11,3 частини; неозону Д 0,75 частини.

Усі вихідні речовини мають бути вільні від води. Залишкова волога в матеріалах не повинна перевищувати 0,5 %, тому що пластир спочатку буде липким і марким, а потім буде відставати від тканини і кришитися. Каніфоль надає пластирній масі більшу липкість і містить смоляні кислоти, які проявляють подразнювальну дію на шкіру. Для нейтралізації цих кислот у масу вводять цинку оксид, у результаті чого утворюються резинати. Цинку оксид чинить підсушувальну дію, тим самим запобігаючи зайвій мазкості пластиру. Ланолін і вазелінове масло виконують роль пластифікаторів. Для усунення процесу «старіння» у масу вводять протистарителі — речовини, що сповільнюють окиснення каучуку. Це неозон Д (фенл-Р-нафтиламін), параоксидефініламін, еджрайт (альдоланафтиламін). Як розчинник застосовують бензин.

*Технологія приготування.* Лейкопластирі одержують на основі каучуку простим тривалим змішуванням (протягом бгод) окремо приготовлених:

- гумового клею (розчин у бензині каніфолі і каучуку);
- пасти протистарителів (гомогенізована суміш ланоліну з протистарителем);
- цинкової основи (гомогенізована суміш ланоліну, воску і цинку оксиду).

Виготовлена пластирна маса наноситься на рухому стрічку шифону за допомогою клеєпромазувальної (шпредінг).

На заправлену стрічку опускають ніж 5, встановлюючи зазор 0,35 - 0,40мм. На тканину перед ножем наносять пластирну масу з бункера. При русі стрічки ніж рівномірно розподіляє лейкомасу по всій ширині тканини. Швидкість руху стрічки 7,5—8,5м/хв.

При проходженні стрічки над нагрітою плитою (температура 100 – 105 °С)із

нанесеного шару лейкомаси випаровується бензин, пари його відсмоктуються через трубу 6. Для більш повного випаровування бензину назустріч руху стрічки подають під тиском нагріте повітря. Далі стрічка через ведучий вал 4 проходить над струменем холодного повітря (4—16 °С), яке подається через отвір 8 вентилятором 7, після чого намотується на приймальний валик. По закінченні приймання стрічки на валик 2 машину виключають і валики міняють місцями, повторюючи знову процес нанесення лейкомаси на тканину. Необхідний шар пластирної маси досягається в результаті 5—6 намазувань. Шар пластирної маси має бути такої товщини, щоб шматок шифону з намазаною масою розміром 5x5 см мав масу 0,64—0,65 г для шифону артикула 85.

Стрічки з валика перемотують за допомогою розмотувальних машин на картонні шпулі в рулони довжиною 1 і 5,2 м. Далі рулони розрізають на катушки різних розмірів.

Відсмоктані пари бензину пропускають через адсорбер, де вони поглинаються, а потім десорбуються. Регенований бензин знову вводять у виробництво.

Лейкопластир може випускатися в дрібній розфасовці у вигляді смуг розміром 4x10 см і 6x10 см на штапельному полотні, покритих захисним шаром целофану, по 10 штук у пакеті.

У готовому пластирі визначають: рівномірність намазаного шару (на 1 м<sup>2</sup> пластиру має бути не менше 120 г лейкомаси); відривна клейкість — не менше 10 кПа; кислотне число 32-37; кількість цинку оксиду 29-34 %.

Лейкопластир може служити основою для нанесення лікарських речовин. Таким, зокрема, є **лейкопластир бактерицидний** (Emplastrum adhaesivum bactericidum), що складається з марлевої прокладки, просоченої розчином антисептика *склад*: фурациліну 0,02 %; синтоміцину 0,08 %; брильянтового зеленого 0,01 % у 40 %-вому спирті етиловому), і має фіксуючу лейкопластирну стрічку. Зверху пластир покривається захисним шаром крохмальної марлі та целофаном. Пластир випускається різних розмірів.

**Перцевий пластир** (Emplastrum Capsici). Являє собою однорідну липку масу жовто-бурого кольору, своєрідного запаху, нанесену на папір або тканину, розміром 12x18, 10x18, 8x18 см, а в пакет укладається по дві пари пластирів,

перекладених захисним шаром целофану.

Застосовується як знеболювальний засіб при подагрі, артриті, радикуліті, люмбаго і відволікальний засіб при простудних захворюваннях.

*Технологія виготовлення перцевого пластиру* складається з процесів приготування каучукового клею, пасти перцевої і борошняної основи.

У реакторі з паровою оболонкою і мішалкою готують каучуковий клей, який отримують розчинюючи в бензині каучук, каніфоль і антиоксидант. Окремо готують пасту перцеву. Для цього змішують густий екстракт стручкового перцю 11 %-вого із частиною розплавленого й охолодженого до температури 40—50 °С ланоліну, додають екстракт беладони густий 0,3%-вий і 0,3%-вий настойки арніки. Пасту перцеву вводять у каучуковий клей і перемішують 30 хв. У реакторі з перцевою пастою і каучуковим клеєм додають розчин каніфолі в бензині і перемішують 60 хв.

Для приготування борошняної основи беруть пшеничну муку, змішують із розігрітим ланоліном, маслом вазеліновим і розчином каніфолі в бензині. Цією основою ґрунтують тканинну стрічку з мадаполаму, миткалю або ситцю, а потім наносять перцеву лейкомасу на установці УСПЛ-1. На цьому обладнанні передбачене одноразове нанесення пластирної маси і її висушування. В основу руху стрічки в сушильній камері покладена завиткоподібна траєкторія. Сушарка компактна, невеликих розмірів і в технологічному циклі має три зони. У перших двох зонах використовується нагріте повітря (35-40 °С і 65-75 °С. відповідно, швидкість руху полотна 0,8— 1 м/с). У третій зоні пластир охолоджується. Довжина стрічки складає 250—300 м. Загальна тривалість висушування пластирної маси 50хв. Ще більш перспективна камерно-петльова сушильна установка, що дозволяє використовувати будь-які підкладкові матеріали (папір, нетканні матеріали). Стрічка із пластирною масою 3 рухається, за допомогою опорних роликів 4 проходить сушильні блоки 1 і обігрівається нагрітим повітрям через газорозподільні касети 2. Пароповітряна суміш надходить в адсорбер для регенерації бензину.

**Мозольний лейкопластир «Саліпод»** (Emplastrum adhaesivum ad clavos «Sali-rodum»). До складу лейкопластиру вхоплюють установку лова і сірка.

Випускається у вигляді прямокутних смуг тканини розміром 6x10 і 2x10см,



зверху захищених целофаном.

**Пластир кровоспинний «Феракрил»** (*Emplastrum haemostaticum* «*Feracrylum*») являє собою стрічку лейкопластиру з прокладкою, що складається із шарів марлі, просоченої розчином феракрилу. Феракрил — це неповна залізіста сіль поліакрилової кислоти, що має здатність утворювати згустки з білками крові.

### **Гірчичники**

*Гірчичники (Sinapismata)* — це різноманітність каучукових пластирів, які випускаються у вигляді прямокутних смуг паперу розміром 8x12,5 см, покритих порошком знежиреного насіння гірчиці товщиною 0,3—0,55мм.

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

Застосовується як протизапальний відволікаючий засіб.

Сировиною для отримання порошку гірчиці служить насіння сарептської (*Semina Sinapisjunceaе*) і чорної (*Semina Sinapisnigrae*) гірчиці, що містить глікозид синігрин, який розщеплюється під дією ферменту мірозину на глюкозу, калію гідросульфат і ефірне гірчичне масло (алілізотіоціанат). Ефірне масло викликає сильне подразнення і гіперемію шкіри. Насіння після обрешування (видалення) оболонки піддають подрібнюванню до середньої дрібності і з них гідравлічним пресом вичавлюють жирну олію. Залишки жирної олії з макухи екстрагують в апаратах типу Сокслета. Присутність жирної олії негативно позначається на якості гірчичників — сповільнюється терапевтичний ефект і знижується їх стійкість при зберіганні (порошок гірчиці гіркне і відшаровується від паперу).

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

1. приготування каучукового клею;
2. приготування гірчичної маси;
3. намазування маси на папір, висушування, розрізування рулону і вкладання гірчичників у стопи;
4. фасування;
5. рекуперація бензину.

*Приготування каучукового клею.* Для цього в клеємішалку поміщають розпарений протягом 24—36 год і розрізаний на шматочки каучук, додають бензин і включають лопатеву мішалку на 30—40 хв. Потім масу фільтрують. Отриманий клей (1,35—2 %-вий розчин каучуку в бензині) являє собою густу малорухливу масу, що легко перетворюється в желеподібну масу в міру звітрювання бензину.

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

*Виготовлення гірчи́чників.* Процес намазування, висушування і розрізування виконуються на установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, проходить через зазор між плитою столу і ванною. Проходячи під ванною, папір зверху покривається шаром гірчи́чної маси товщиною 0,3—0,5 мм, потім надходить у сушильну камеру (час сушіння 45 хв, температура повітря 80 °С). Пароповітряна суміш, що утворюється в камері, із бензином поступово відсмоктується і подається на стадію рекуперації бензину.

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

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

*Стандартизація готової продукції* проводиться за кількісним вмістом алілізотіоціанату, якого в гірчи́чниках (100 см<sup>2</sup>) має бути не менше 0,0119 г. Гірчи́чник, занурений у воду на 5—10 с при температурі 37 °С і прикладений щільно до шкіри руки, повинен викликати сильне подразнення, печіння і почервоніння шкіри не пізніше ніж через 5 хв. Нині випускають також «Гірчи́чник-пакет», що являє собою термозварений пакет з пористого паперу, що не розмокає, з обох боків або з одного боку і паперу з полімерним покриттям з

другого. Пакет заповнений гірчичною сумішшю. Гірчичник-пакет випускається розміром 11x10 см і розділений на чотири однакових пакетики. Кожний пакетик рівномірно наповнений гірчичною сумішшю.

#### **4.Пластирі рідкі, або шкіряні клеї**

Пластирі рідкі, або шкіряні клеї (*Emplastra liquida*) — це в'язкі рідини, які залишають на шкірі після звітрення легко-леткого розчинника еластичну липку міцну плівку. Вони застосовуються як епідерматичні і ендерматичні пластирі. Пластирна плівка в них утворюється за рахунок плівкоутворення при висиханні розчинів каніфолі, нітроклітковини (у формі колодію), перорвінілової і формальдегідної смол в органічних розчинниках (ефір, етанол, ацетон, рідше хлороформ, диметилформамід). Для надання плівці більшої еластичності до складу клеїв вводять рослинні олії, лінетол, дибутилфталат, триацетин, спирт цетиловий. Рідкі пластирі випускають у флаконах і в аерозольній упаковці. Останні широко використовуються як стерильний перев'язувальний матеріал при стаціонарному й амбулаторному лікуванні в гінекології, дерматології та хірургії.

Клеї умовно поділяються на *колодієві клеї*, до яких відносяться колодій, колодій еластичний, мозольна рідина, рідина Новіко-ва, колапласт і мікропласт і *смоляні* — клеол, фурапласт, клей БФ-6, церигель.

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

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

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

Застосовується для закріплення на шкірі хірургічних пов'язок і покриття

невеликих ран.

Контроль якості готової продукції проводять на чистоту. Для цього до 5мл препарату додають 20мл води, збовтують і відфільтровують від осаду, що утворився. Фільтрат повинен мати нейтральну реакцію. Сухого залишку повинно бути від 3,8до 4,2 %.

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

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

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

Застосовується для обробки невеликих ран шкіри і тріщин.

**Колапласт** (*Collaplastum*) — це 5 %-вий розчин олії рицинової в колодію.

**Мікропласт** (*Microplastum*) являє собою 1 %-вий розчин левоіцетину в колапласті.

Смоляні клеї представлені клеолом, фурапластом, клеєм БФ-6, церигслем.

**Клеол** (*Cleolum*) складається: з каніфолі 45,0частин; спирту етилового 95%-вого 37частин; ефіру медичного 17,0частин; олії соняшnikової 1,0частина.

Клей являє собою прозору клейку густувату рідину жовтувато- або червонясто-бурого кольору із запахом ефіру, слабокислої реакції.

Застосовується для фіксації хірургічних пов'язок на поверхні шкіри.

**Приготування клеолу.** У реактор відважують необхідну кількість спирту. Каніфоль подрібнюють, відважують і упаковують у марлевий мішок, який підвішують у реактор із спиртом для розчинення каніфолі (гравітаційний спосіб). До отриманого розчину додають відмірену кількість соняшnikової олії та ефіру, розчиняють при перемішуванні. Розчин відстоюють протягом доби і фільтрують. Розливають у флакони по 50,0мл.

Стандартизацію препарату проводять за кислотним числом (60—93) і сухим залишком (45—54 %).

**Фурапласт** (із перхлорвінілом) (*Furaplastumcum Perchlorvinylo*). Його

**склад:** фурациліну 0,25 частини; смоли перхлорвінілової (плівкоутворювач) 100,0 частин; диметилфталату (пластифікатор) 25,0 частин; ацетону 400,0 частин; хлороформу 475,0 частин. Являє собою рідину світло-жовтого кольору сиропоподібної консистенції із запахом хлороформу. Випускається в склянках оранжевого скла по 50 мл.

Застосовується для обробки дрібних травм шкіри з утворенням еластичної плівки, стійкої до впливу води.

**Клей БФ-6** — 20 %-вий етанольний розчин синтетичної формальдегідної смоли з групи резолів. Як пластифікатор містить полівінілбутираль (бутвар). Випускається у флаконах по 10 і 20 мл.

Застосовується для обробки саден і тріщин.

**Церигель** (*Cerigelum*) містить: полівінілбутиралю 4,0 частини; цитилпіридинію хлориду 0,2 частини; спирту етилового 96%-го 100,0 частин. Клей — безбарвна опалесцентна, дещо в'язка рідина із запахом спирту.

Випускається в скляних флаконах по 400 мл. Зберігають рідкі клеї в щільно закупорених флаконах у прохолодному, захищеному від світла місці, подалі від вогню.

Застосовується для утворення плівки на руках хірурга і медичного персоналу перед операціями та медичними маніпуляціями

при заготівлі крові, виробництві бактерійних препаратів і кровозамінників. Пластир має значну антибактеріальну активність.

**Плівки і губки, виготовлені з тканин тварин.** У сучасній медицині використовується група препаратів, які можна умовно віднести до пластирів — це гемостатичні і ранозагойні препарати із тканин тварин у вигляді плівок і губок.

**Плівка фібрина ізогенна** (*Membranula fibrinosa isogena*) являє собою фібрин, отриманий із фібриногену плазми крові людини і просочений розчином гліцерину.

Має гемостатичну дію, сприяє регенерації тканин і загоєнню ран. Плівка, залишена в організмі, розсмоктується.

Випускається у вигляді плівки в стерильних скляних пробірках.

**Губка фібрина ізогенна** (*Spongia fibrinosa isogena*) — пористий фібрин, одержаний із плазми крові людини. За зовнішнім виглядом являє собою суху

пористу масу білого або кремового кольору, розміром 2х2х1 або 6х2х1 см.

Застосовується місцево для гемостазу при травмах і операційних кровотечах. Розсмоктується в ранах.

Випускається в стерильних склянках.

**Губка гемостатична колагенова** (*Spongia haemostatica collagenica*) виготовляється з 2 %-вого розчину колагену з додаванням фурациліну і кислоти борної.

Суха пориста маса жовтого кольору у формі пластин, м'якої еластичної консистенції, що добре усмоктує рідину.

Виявляє гемостатичну і антисептичну дію, стимулює регенерацію тканин.

Випускається у вигляді пластин розміром 5х5 або 10х10 см, упакованих в пакети з поліетилену.

**Плівка «Облекол» (Membranula «Oblecolum»)** — це пластини з колагену з додаванням 1:100 олії обліпихової.

Застосовують зовнішньо для лікування ран.

Випускають пластини розміром 5х5 або 10х10 см у поліетиленових пакетах.

**Губка желатинова** (*Spongia gelatinosa*) утворюється зі спеціально обробленого желатину харчового. Суха пориста маса білого кольору.

Виявляє гемостатичну дію. Випускається в розфасуванні по 0,6 г.

**Губка антисептична з канаміцином** (*Spongia antisepticacum Kanamycino*) — суха пориста маса жовтуватого кольору. Містить желатин із додаванням канаміцину сульфату, фурациліну, каль-ція хлориду.

Має гемостатичну і протимікробну дію.

Випускається у вигляді шматочків масою 0,5 — 0,7 г у прозорому папері і полівінілхлоридних пакетах; по 10 губок в упаковці.

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

**Питання:**

1. Що таке ТТС?
2. Як класифікують ТТС.
3. Вкажіть основи для ТТС.
4. Поясніть призначення допоміжних речовин. В яких випадках їх

застосовують?

5. Наведіть приклади допоміжних речовин.
6. Вкажіть яке значення рН мають для ТТС?
7. Чи використовують спирти у виробництві ТТС?
8. Як можна поліпшити технологічні ТТС?
9. Які вимоги якості щодо ТТС пред'являє ДФУ?
10. Оцініть перспективність промислового виробництва ТТС.

### **Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:**

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

### **Питання для самоконтролю:**

1. Що таке пластирі?
2. Як класифікують пластирі.
3. Вкажіть основи для пластирі.
4. Поясніть призначення допоміжних речовин. В яких випадках їх застосовують?

5. Наведіть приклади допоміжних речовин.
6. Вкажіть яке значення рН мають для пластирі?
7. Чи використовують спирти у виробництві пластирі?
8. Як можна поліпшити технологічні пластирі?
9. Які вимоги якості щодо пластирі пред'являє ДФУ?
10. Оцініть перспективність промислового виробництва пластирі.
11. З чого складається процес отримання різних пластирі?
12. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді пластирі.

### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного

**Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

**Основна:**

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Іл. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності
3. «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
4. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. –Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
7. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
8. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick.
10. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
11. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
12. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
  - a. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
13. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
  - a. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
14. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
  - a. Державна Фармакопея України / Державне підприємство
15. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
16. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
17. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
18. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології



та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2.

– Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С.Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- 19.Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- 20.Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012.
- 21.№ 2. С. 165168.
- 22.Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
- 23.Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review /
- 24.H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- 25.Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D.Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980
- 26.The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre- compression on plug densification / М. [Llusa](#), E. [Faulhammer](#), S. [Biserni](#) [et al.] // Int.J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

### Електронні інформаційні ресурси

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ <http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
11. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

## Лекція №19

Тема : «Трансдермальні терапевтичні системи. Загальна характеристика, класифікація, система з контрольованим вивільненням» - 2 год.

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

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

**Мета:** Вивчити загальну технологічну схему виробництва нано- та радіофармацевтичних препаратів, ознайомитися з належними правилами виробництва. Вивчити методи стабілізації нано- та радіофармацевтичних

препаратів, вміти отримувати нано- та радіофармацевтичних препаратів з різними лікарськими і допоміжними речовинами, здійснювати поетапний контроль і вміти стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог нормативно-технічної документації, вміти складати технологічні схеми виробництва.

### Основні поняття:

- *трансдермальні терапевтичні системи (ТТС)*- лікарські форми дозованого, безперервного введення ЛР у кровотік через шкірний покрив, оминаючи ШКТ та уникаючи недоліків ін'єкційного введення.
- *гідратацію поверхневого епітелію* — чим вища гідратація, тим вища проникність;
- *значення рН* — згідно з теорією рН-розподілу лише неіонізовані форми ЛР можуть подолати бар'єр ліпідних мембран у значних кількостях.
- *наявність пенетрантів* — транспорт ЛР крізь шкіру може бути інтенсивніший при використанні спеціальних речовин.

### План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі уривках абстракції	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<i>Підготовчий етап</i> Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації.		Лекція комбінована	1%

П	<b>Основний етап</b>	І	Слайди	Викладення лекційного матеріалу.	1%
	План:				
	1. Поняття про <i>трансдермальні терапевтичні системи</i> (ТТС).			2%	
	2. Опис транспорту ЛР.				
3. Класифікація ТТС за технологічним принципом		90%			
Ш	<b>Заключний етап</b>	II	Список літератури,	Резюме лекції, загальні висновки.	2%
	5. Відповіді лектора на можливі запитання.			3%	
	6. Завдання для самопідготовки студента.	III	питання, завдання	2%	
			.		

### Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Поняття про ТТС.
2. Переваги ТТС.
3. Мембранні трансдермальні системи.
4. Будова трансдермальних терапевтичних систем

### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

#### ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Відомо, що багато лікарських речовин (кислота ацетилсаліцилова, індометацин, скополамін, нітрогліцерин і т. ін.), які вводяться через рот, значно впливають на ШКТ і часто спричиняють його захворювання. Уведення ж у кров за допомогою ін'єкцій хоча й запобігає їх шкідливій дії на ШКТ, але не може забезпечити рівномірне, дозоване і тривале введення ліків. Тому в багатьох країнах світу озроблено лікарські форми дозованого, безперервного введення ЛР у кровотік через шкірний покрив, оминаючи ШКТ та уникаючи недоліків ін'єкційного

введення. Це *трансдермальні терапевтичні системи* (ТТС). Трансдермальна доставка ліків має низку переваг:

+ можливість уникнути проблем, пов'язаних з пероральним прийманням: інактивація або зниження активності ліків у результаті метаболізму в ШКТ і печінці, а також пов'язані з цим несприятливі реакції;

+ забезпечення постійної концентрації препарату в крові без коливань концентрації і пов'язаних з цим несприятливих реакцій;

+ можливість негайного припинення лікування при розвитку несприятливих реакцій;

+ зниження частоти призначення за рахунок доставки необхідної дози препарату в більш тривалий період часу;

+ зручність застосування препарату пацієнтами;

+ зменшення необхідної дози препарату, оскільки знижуються втрати препарату, пов'язані з метаболізмом.

У той же час для трансдермальної доставки ЛР існують деякі обмеження:

+ можливе подразнення або контактна сенсibiliзація шкіри, причина яких несприятлива взаємодія активних або неактивних компонентів системи зі шкірою;

+ трансдермальна система доставки препаратів може бути використана тільки для речовин, що мають певні фізико-хімічні властивості і здатність проникнення в шкіру в терапевтично ефективній кількості. При застосуванні ТТС потрібно враховувати не лише фізико-хімічні властивості ЛР, а й фізіологічний стан поверхні шкіри (запалення, ступінь пошкодження рогового шару, проникність, вікові та етнічні відмінності тощо). Процес шкірної абсорбції ЛР залежить від інтенсивності кровопостачання і хімічного складу поверхні шкіри. Кровозабезпечення шкіри йде з глибокої частини дерми. У шкірі кровна 60 % венозна. Здорова шкіра — хороший бар'єром по відношенню до різних чинників середовища. Кератин, що утворюється в клітинах епідермісу, додає йому стійкості до різних механічних, фізичних і хімічних дій. Ліпіди, які виштовхуються сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів, утворюють на поверхні шкіри жирове мастило, яке забезпечує її проникність і бактерицидність. З точки зору фізико-хімічних законів дифузії шкіра розглядається як проста мембрана.

Для опису транспорту ЛР крізь поверхневий епітелій була запропонована рандомізована модель. Згідно з цією моделлю транспорт ЛР може відбуватися за

трьома паралельними маршрутами:

- 1) крізь клітинний і міжклітинний простір;
- 2) через внутрішньоклітинний простір;
- 3) крізь ліпідні шари, поміщені між багатими білком кліти нами і поверхневим

епітелієм. Швидкість вивільнення ЛР залежить від площі поверхні ділянки шкіри, на якій знаходиться ЛР, а також від складу ТТС і способу нанесення.

Серед чинників, що впливають на проникність шкіри, виділяють:

- > *гідратацію поверхневого епітелію* — чим вища гідратація, тим вища проникність;
- > *розчинність ЛР в поверхневому епітелії*;
- > *наявність допоміжних речовин* — розчинники і ПАР можуть підсилювати проникність ЛР через шкіру;
- > *значення рН* — згідно з теорією рН-розподілу лише неіонізовані форми ЛР можуть подолати бар'єр ліпідних мембрану значних кількостях. Дифузія іонізованих препаратів крізь шкіру буде незначна, особливо при значеннях рН, які сприяють іонізації молекул;
- > *зв'язування ЛР зі шкірою* — шкіра виступає як резервуар для деяких молекул ЛР. При цьому зв'язана фракція ЛР не здатна дифундувати в глибші шари, що знижує ступінь проникності і підвищує час абсорбції;
- > *метаболізм ЛР у шкірі* — метаболізм ЛР упродовж транспорту крізь шкіру впливає на біодоступність і є причиною істотної відмінності між результатами досліджень *in vivo* та *in vitro*. Окиснення, відновлення, гідроліз — це кінетичні процеси, які впливають на транспорт ЛР крізь шкіру;
- > *наявність пенетрантів* — транспорт ЛР крізь шкіру може бути інтенсивніший при використанні спеціальних речовин, що підсилюють проникність шкіри, — пенетрантів. Іоногенні ПАР забезпечують трансдермальне проходження за рахунок руйнування ліпідних шарів поверхневого епітелію і шляхом денатурації кератину.

В основу існуючих класифікацій ТТС покладено технологічний і фармакокінетичний принципи.

Класифікація ТТС за технологічним принципом вирізняє чотири типи:

- 1) *системи на базі напівпроникних мембран* (трансдермскоп зі скополаміном;

трансдерм-нітро — з нітрогліцерином; катапрес ТТС — з клонідином; естрадерм — з естрадіолом);

2) *полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речовинами адгезивів* (системи з нітрогліцерином — нітродур II, депоніт, мінітран; система з ізосорбітдинітратом — франдоль);

3) *дисперсні системи на базі полімерних некогезійних матриць*, що забезпечують задану швидкість дифузії (системи з нітрогліцерином — нітродур, НТС);

4) *полідисперсні системи мікрорезервуарного типу* (з нітрогліцерином — нітродиск; контрацептивна система з прогестином та естрогеном).

Мембранні трансдермальні системи — складна структура, що складається з чотирьох шарів:

а) непроникна верхня мембрана;

б) проникний шар, в якому міститься лікарська речовина;

в) мікропориста мембрана, заповнена неполярним матеріалом (наприклад, парафіном);

г) адгезійний шар, що забезпечує контакт системи зі шкірою.

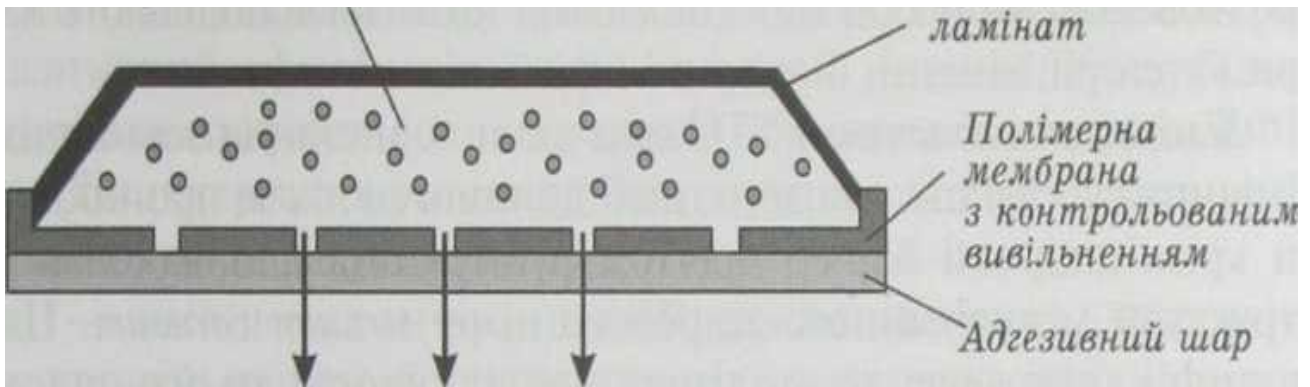
У ранніх моделях ТТС кожна функція забезпечувалася окремо одним з компонентів (рис. 16.2). Ці системи, відомі як «равіолі» (raviolli systems), виготовляються шляхом уведення розчину або гелю з ліками в простір між основною мембраною і резервуаром з ліками, гіотім термоспособом їх зварюють з мембраною, яка контролює рівень вивільнення ліків, по периметру покривають клеєм, що склеює при натисканні, і захисною плівкою. Процес виготовлення незручний, а сам пластир досить громіздкий

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій.

Будова трансдермальних терапевтичних систем

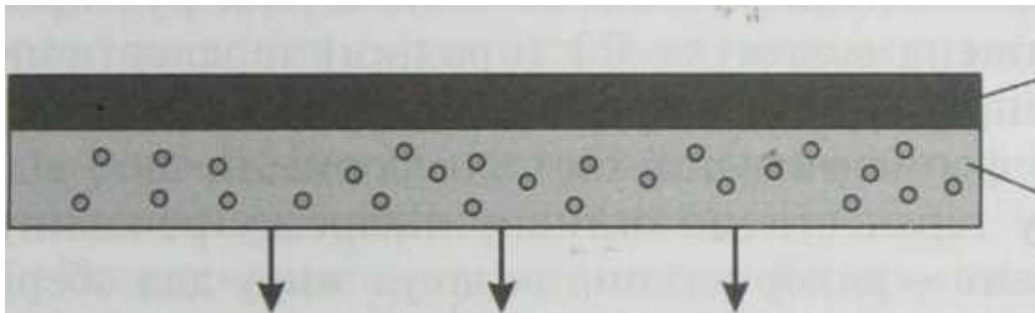
***Raviolli-mun***

*Герметичний металопластиковий*



*Матриксний тип*

*Герметична підкладка*



*Адгезивний матриксний резервуар з препаратом*

У нових ТТС, так званих матриксних системах (matrix systems), клей, що склеює при натисканні, виконує різні функції: прилипання, зберігання, вивільнення ліків і контроль зарівнем вивільнення препарату (рис. 16.2). Процес виготовлення матриксної системи порівняно простий, а пластир дуже тонкий. Проте іноді складно знайти клей, який упродовж часу дії ТТС може розчинити ліки і вивільнити їх без кристалізації або фази сепарації. Більше того, розчинення і вивільнення препарату може зменшити силу склеювання і зчеплення зі шкірою.

#### Технології вдосконалення ТТС.

Сьогодні досліджується багато підходів, щоб подолати бар'єрні властивості шкіри і поліпшити можливості застосування ТТС. Щоб досягти нового ріння, необхідно розробити технології, за допомогою яких проникність ЛЗ могла б стати оборотною, передбаченою і контрольованою. Способи вдосконалення технологій поділяють на три категорії: хімічні, біохімічні і фізичні.

*Хімічне вдосконалення* ТТС веде до використання зовнішніх хімічних субстанцій для того, щоб допомогти лікам проникнути крізь шкірний бар'єр шляхом руйнування впорядкованої структури міжклітинного жирового шару *stratum corneum*. Ця модифікація веде до поліпшення текучості цього шару і розчинності ліків у роговому шарі. При *біохімічному вдосконаленні* молекула ЛР піддається короткочасній фізико-хімічній зміні, яка полегшує її рух крізь роговий



шар. Змінена молекула ЛЗ (проліки) терапевтично неактивна. Після проникнення в роговий шар вона піддається гідролітичній або ферментативній біотрансформації, щоб відновити початкову терапевтично активну лікарську речовину. Ще один варіант — використання везикул жиру для зберігання ЛЗ (подібно до ліпосом), які можуть проникати крізь шкіру і самостійно депонуватися в роговому шарі. Там вони можуть діяти як системи з контрольованим вивільненням.

При *фізичному вдосконаленні* трансдермальних систем доставки ЛР використовуються зовнішні стимули для проведення ЛЗ через шкіру. Зовнішні сили проводять оборотні фізичні зміни в межах рогового шару. Використовуються три підходи: *іонофорез, фонофорез й електрофорез*. Ці підходи допомагають доставляти великі іонні молекули пептидів або білків, які не можуть бути доставлені пасивною дифузією крізь шкіру. До того ж рівень доставки добре контролюється величиною і тривалістю зовнішніх стимулів. Нині дослідження з розробки ТТС проводять в таких напрямках: пошук нових полімерних матеріалів; розширення номенклатури розчинників; розширення асортименту ЛР, що можуть використовуватися у ТТС.

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

**Питання:**

1. Охарактеризуйте роль ТТС та їх місце в медицині та фармації?
2. Використання ТТС у виробництві лікарських препаратів.
3. Дайте визначення поняттю
4. Які існують *системи на базі напівпроникних мембран*?

**Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:**

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

**Питання для самоконтролю:**

- 1.3 чого складається процес отримання різних ТТС?
2. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді ТТС.
3. Основні принципи та напрямки розвитку ТТС.

#### 4. Охарактеризуйте Технології вдосконалення ТТС.

##### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

##### **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

###### **Основна:**

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

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

3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. –Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.

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

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

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

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

5. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick.

6. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

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

8. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий

- фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство
11. «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
  12. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
  13. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
  14. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2.
  15. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
  16. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С.Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
  17. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
  18. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.
  19. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
  20. Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P.1006–1019.
  21. Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980
  22. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. [Llusa](#), E. [Faulhammer](#), S. [Biserni](#) [et al.] // Int.J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

#### **а. Електронні інформаційні ресурси**

23. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу : <http://socpharm.nuph.edu.ua>.
24. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>; <http://lib.nuph.edu.ua>
25. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
26. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
27. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
28. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
29. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ  
<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
30. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ –[Електроний

ресурс]. – Режим доступу:

<http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>

31. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»

32. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»

33. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

## Лекція № 20

**Тема: «Виробництво нано- та радіофармацевтичних препаратів» - 2 год.**

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

лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

**Мета:** Вивчити загальну технологічну схему виробництва нано- та радіофармацевтичних препаратів, ознайомитися з належними правилами виробництва. Вивчити методи стабілізації нано- та радіофармацевтичних препаратів, вміти отримувати нано- та радіофармацевтичних препаратів з різними лікарськими і допоміжними речовинами, здійснювати поетапний контроль і вміти стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог нормативно-технічної документації, вміти складати технологічні схеми виробництва

**Основні поняття:**

*Радіофармацевтичний препарат* (англ. *radiopharmaceutica drug*) — будь-який фармацевтичний продукт, який містить один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), уведених до складу з діагностичною або лікувальною метою. Вимоги, щодо зберігання радіофармацевтичних препаратів.

Радіофармацевтичний препарат має мати паспорт, що містить таку інформацію: активність препарату кількість препарату в мілілітрах або міліграмах; питома; концентрація розчину; час вимірювання; точність проведених вимірювань.

**План і організаційна структура лекції:**

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<b>Підготовчий етап</b> Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації			

	<b>Основний етап</b>			
1.	Викладення лекційного матеріалу.		Лекція	1%
	План:		комбінова	
2.	Поняття прорадіо-фармацевтичний препарат.			2%
	Метод діагностики за допомогою радіофармацевтичного препарату.		Слайди	90%
П	3. Вимірювання радіоактивності й питомої активності радіофармацевтичного препарату	I		
	Зберігання радіофармацевтичних препаратів			
Ш	<b>Заключний етап</b>			
4.	Резюме лекції, загальні висновки.	II	Список літератури,	
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.	III	питання, завдання.	2%
	Завдання для самопідготовки студента.			3%
6				2%

## Структурно-логічна схема змісту лекції

5. Поняття про радіофармацевтичний препарат.
6. Метод діагностики за допомогою радіофармацевтичного препарату.
7. Вимірювання радіоактивності й питомої активності радіофармацевтичного препарату.
8. Зберігання радіофармацевтичних препаратів

## Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

### **РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ** (англ. *radiopharmaceutica drug*)

— будь-який фармацевтичний продукт, який містить один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), уведених до складу з діагностичною або лікувальною метою. Для діагностики використовують короткоживучі Р.п., дію яких реєструють в організмі за допомогою спеціальних приладів (сцинтилятори, однофотонні емісійні томографи і позитронні (двофотонні) емісійні томографи), які вловлюють  $\gamma$ -випромінювання міченого радіонукліда. Як мічений радіонуклід найчастіше використовують технецій-99. Це короткоживучий нуклід з періодом напіврозпаду близько 6 год. Застосовують для діагностики практично всіх органів. Р.п., мічені технецієм, становлять понад 80% номенклатури Р.п. З метою діагностики та лікування використовують також радіоактивні ізотопи талію-201 і -199, йоду-123 і -131, фтору та ін.

Метод діагностики за допомогою Р.п. називається сцинтиграфією, його унікальність полягає в точності, надійності, можливості багаторазового застосування, а головне — здатності діагностувати захворювання на ранній стадії. До Р.п. висувають такі вимоги: добре абсорбуватися з крові певним органом, утримувати радіонуклід, не пов'язаний з препаратом (не більше 5% радіохімічної домішки), піддаватися біологічному розпаду і виведенню з організму протягом певного часу, забезпечувати створення мінімальних променевих навантажень на організм пацієнта, характеризуватися нешкідливістю, стерильністю й апірогенністю, бути недорогим і доступним.

Технологія Р.п. складається з декількох етапів: отримання необхідного радіоізотопа; виробництво реактиву-носія ізотопу; виробництво тропного до органа препарату, контролю якості. Вимірювання радіоактивності й питомої активності Р.п. проводять на тваринах; чистота визначається методами

розподільної паперової хроматографії (або електрофорезу) і радіометричного аналізу. Радіонуклідна чистота препарату являє собою відношення активності основного радіонукліда до загальної активності препарату, виражене у відсотках, і не є постійною характеристикою, а змінюється з плином часу. Радіонуклідні домішки — це домішки інших радіоактивних нуклідів (у відсотках) до активності основного нукліда на певний час (дату); визначення радіонуклідної чистоти Р.п. проводять методом ядерної спектроскопії та радіометрії; радіохімічна чистота, досліджена методами хроматографії та електрофорезу, відповідає відношенню активності радіонукліда до основної хімічної речовини, що входить до препарату, до загальної активності Р.п., виражене у відсотках. Радіохімічні домішки — домішки хімічних сполук, відмінних від основної речовини, що становить препарат, але містять той самий радіонуклід. Рівень радіохімічних домішок виражають у процентах до загальної активності радіонукліда в препараті. Кількісний аналіз проводять, визначаючи активність радіонуклідів у Р.п. за  $\beta$ -,  $\gamma$ - та рентгенівським випромінюванням щодо стандартного зразка шляхом порівняння. Р.п. має мати паспорт, що містить таку інформацію: активність препарату в мілікюрі (або бекерелях); кількість препарату в мілілітрах або міліграмах; питома активність у мілікюрі (або бекерелях) на 1 мл; загальний вміст речовини в міліграмах на 1 мл; концентрація розчину в міліграмах на 1 мл; час вимірювання; точність проведених вимірювань. Р.п. зберігають відповідно до чинних Основних санітарних правил роботи з радіоактивними речовинами та джерелами іонізуючих випромінювань, затвердженими МОЗ України, а також спеціальних вимог. Термін придатності Р.п. визначається стабільністю хімічного і радіохімічного складу препарату, ступенем зниження активності препарату з плином часу (за законом радіоактивного розпаду), підвищенням відносного вмісту довгоживучих радіонуклідних домішок, які мають періоди напіврозпаду більші, ніж основний радіонуклід. Останнім часом для діагностики та лікування злоякісних новоутворень використовують радіоактивні препарати. Крім того, радіофармацевтичні препарати дозволяють діагностувати захворювання серцево-судинної системи, нирок, жовчних шляхів, щитоподібної залози і т.д.

Перевага використання цієї групи препаратів полягає в простоті застосування і відносній нешкідливості.

Особливістю оцінки якості радіоактивних препаратів є використання



поряд з хімічним та фізико - хімічними радіометричними методами аналізу .

Справжність радіонукліда в препараті вважають підтвердженим, якщо апаратурний спектр іонізуючого випромінювання , знятий з джерелом , ідентичному спектру , напіврозчинному зі зразковим розчином з тим же радіонуклідом і знятому в тих же умовах .За відсутності зразкових джерел і розчинів з необхідним радіонуклідом для встановлення автентичності радіонукліда слід визначати конкретні значення енергій окремих ліній спектра іонізуючого випромінювання та їх інтенсивності . Вимірювання активності радіонуклідів проводять по бетта - або гамма- випромінювання, а також рентгенового випромінюванню в залежності від типу випромінювання, що випускається даними нуклідом .

Визначення радіонуклідної чистоти проводять методом ядерної спектроскопії і радіометрії із застосуванням при необхідності різних методів кількісного хімічного виділення домішок.

Хімічне відділення домішок значно підвищує ефективність аналізу .Радіонуклідний аналіз включає три основних етапи:

- 1 ) виявлення радіонуклідних домішок ;
- 2 ) ідентифікацію домішок ;
- 3) визначення активності .

Радіонуклідна чистота , як правило , повинна бути не нижче 99,5 %.

Радіохімічну чистоту найбільш часто досліджують методами хроматографії та електрофорезу

Термін придатності визначається наступними факторами:

- Стабільність хімічного і радіохімічного складу препарату ;
- Зменшення активності препарату з плином часу за законом радіоактивного розпаду ;
- Зростання відносного вмісту довго живучих радіонуклідних домішок , мають періоди напіврозпаду більше , ніж основний радіонуклід .

Представники цієї групи препаратів:

*Розчин натрію фосфату , міченого фосфором -32 , для ін'єкцій ( Solutio Natrii phosphatis phosphoro -32 notati pro injectionibus )  $Na_3P^{32}O_4$*

Властивості . Безбарвна прозора рідина . Питома активність 2-10 мкМ/ мл.

Відносна активність  $P^{32}$  у формі ортофосфату не менше 98 %.

Ідентифікація.

1. З нітратом цирконію в концентрованій азотній кислоті утворюється білий пухкий осад.
2. Крива поглинання ( бетта- випромінювання препарату повинна бути ідентична кривій поглинання бетта - випромінювання зразкового розчину  $P^{32}$ .
3. Активність препарату зменшується з періодом напіврозпаду 14,2 дня. Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері) .

Питому активність вимірюють на лічильній установці з детектором бетта - випромінювання порівнянням швидкостей рахунку від випробуваного розчину ізразкового розчину  $P^{32}$  .

Кількісне визначення фосфору. Спектрофотометрично (по реакції з ванадатом і молібдатом амонію) . Оптичну щільність пофарбованого розчину вимірюють при 410 нм.

Зберігання. У спеціальних шафах для радіоактивних речовин. Термін придатності не більше 2 місяців.

Застосування з лікувальною метою при поліциємії, мієломній хвороби, хронічний лейкоз ; для діагностики злоякісних новоутворень.

**Розчин натрію - йодгіпурату , міченого йодом -131, для ін'єкцій**

Властивості. Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина . Питома активність не менше 0,1 мкюри / мл. відносна активність про - йодгіпурата натрію не менше 98 %.

Ідентифікація . Встановлюють спектрофотометрично і по спектру гамма-випромінювання.

Активність препарату зменшується з періодом напіврозпаду 8 днів. Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері ) .Вимірювання питомої активності проводять за у- або в -випромінювання.Кількісне визначення про – йодгіпурат натрію. Спектрофотометрія ( вУФ- області) .Зберігання. У спеціальних

шафах для радіоактивних речовин при температурі від +4 до +10 ° С. Термін придатності не більше 20 днів.Застосування. Для дослідження функціональної діяльності нирок.

Деактивація робочих приміщень і обладнання У всіх приміщеннях, де

виконуються роботи з відкритими радіоактивними джерелами, щоденно проводять вологе вбирання, не рідше 1 раз протягом місяця. –Робочий інвентар закріплюється за приміщенням для роботи кожного класу і зберігається в спеціально відведених місцях. Радіоактивне забруднення зовнішніх поверхонь устаткування, апаратури, інструменту, лабораторного посуду, поверхонь робочих приміщень не повинно перевищувати допустимих рівнів загального забруднення, що встановлені НРБУ-97. У всіх приміщеннях з постійним перебуванням персоналу, призначених для робіт із джерелами радіації у відкритому вигляді, має проводитися щоденне вологе прибирання. Періодично, але не рідше одного разу на місяць, робиться генеральне прибирання з дезактивацією стін, підлоги, дверей і зовнішніх поверхонь устаткування. Прибирання організовується з максимальним застосуванням засобів механізації. Сухе прибирання виробничих приміщень, за винятком вакуумного, забороняється. У приміщеннях постійного перебування персоналу, де працюють з джерелами у відкритому вигляді, має бути передбачений сталий запас дезактивуючих засобів і миючих розчинів, що добираються з урахуванням властивостей радіонуклідів та їхніх сполук, з якими йде робота, а також характеру поверхонь, що підлягають дезактивації. Після закінчення робіт кожен працівник має прибрати своє робоче місце і при потребі дезактивувати устаткування, інструмент, робочий посуд, які були задіяні в процесі роботи з відкритими джерелами. У разі забруднення радіоактивними речовинами приміщень або їх окремих ділянок негайно приступають до дезактивації. Якщо забруднення трапилось порошковою сухою речовиною, то його збирають злегка вологою ганчіркою, попередньо вимкнувши вентиляцію. Велику кількість розлитих радіоактивних рідин засипають стружкою. Після того, як основна їх кількість буде видалена, залишки забруднення знищують обробкою спеціальними миючими засобами. Дезактивацію забруднених поверхонь проводять за допомогою м'яких щіток, тампонів, змочених миючими засобами, або способом змиву. Після дезактивації спеціальними миючими засобами поверхню рясно промивають водою і протирають сухою чистою ганчіркою. Потім проводять контроль чистоти поверхні відповідним радіометричним приладом. Радіоактивні забруднення зовнішніх поверхонь обладнання, інструментів, лабораторного посуду, поверхонь робочих приміщень і відділень

для зберігання спецодягу не має перевищувати допустимих рівнів. Використані щітки, тампони збирають у пластикові мішки або в інші ємкості та видаляють як радіоактивні відходи. Як миючі засоби можуть використовуватись такі розчини:

1) пральний порошок - 10 мл , луг - 10 мл, вода - до 1 л. 2) щавелева кислота - 5 г, кухонна сіль - 50 г, миючий засіб ДС-РАС – 10 мл, вода – до 1 л. Якщо не вдалося ефективно провести дезактивацію вказаними засобами, то для додаткової обробки поверхонь використовують розчин перманганат калію -40 г, кислоти сірчаної (питома маса - 1,84) - 5 мл, води - до 1 л. Перманганат калію розчиняють в 1 л води підігрітої до 600С, потім охолоджують до кімнатної температури. У розчин доливають сірчану кислоту і перемішують. Якщо оброблюваний матеріал нестійкий до розчинів, що містять кислоти, для дезактивації використовують лужний розчин їдкого натру -10 г, трилону Б - 10 г, води - до 1 л. Їдкий натр розчиняють у воді, додають трилон Б, перемішують до повного розчинення. Для дезактивації цінного обладнання, приладів готують наступні розчини: - лимонна кислота - 10 г, вода - до 1 л; - щавелева кислота - 20 г, вода - до 1 л; - натрію гексаметафосфат - 10-20 г, вода - до 1 л; - миючий засіб ОП-7 - 4 г, соляна кислота - 20 мл, гексаметафосфат натрію - 4 г, вода - до 1 л. Кислоту або гексаметафосфат натрію розчиняють, перемішуючи, в 1 л води при кімнатній температурі. При необхідності дезактивації поверхонь з лаково- фарбовим покриттям верхній шар знімають механічним (зчісування) або хімічним (за допомогою спеціальних розчинників) способами. Одяг (фартухи, наруківники та ін.) з поліхлорвінілу та поліетилену можна дезактивувати в розчині натрію гексаметафосфату - 10-20 г, води - до 1 л. Після дезактивації підлогу і обладнання ретельно промивають водою і протирають насухо ганчіркою. 84 У таких приміщеннях ставляться особливі вимоги до їх вентиляції, здійснюють постійний дозиметричний контроль за рівнем радіаційного забруднення в повітрі. 3.5. Заходи індивідуального захисту і особистої гігієни при роботі з радіоактивними речовинами Весь персонал, який працює чи відвідує місця роботи з відкритими джерелами радіації, повинен бути забезпечений засобами індивідуального захисту в залежності від виду і класу робіт. Оскільки робота з радіоактивними речовинами, джерелами іонізуючого випромінювання та перебування там, де з ними працюють є потенційно небезпечними. Згідно НРБ виділяється три класи робіт – I, II та III-й. При роботах I-

го класу і окремих видах робіт II-го класу персонал забезпечується комбінезонами, шапочки, спецбілизною, панчохами, легким взуттям (гумові чоботи або бахілами), рукавицями, паперовими рушниками і носовиками разового користування, а також засобами захисту органів дихання (респиратори, протигаз). При роботах II-го та окремих видах робіт III-го класу персонал забезпечується халатами, шапочками, рукавицями, легким взуттям, а при необхідності засобами захисту органів дихання. У приміщеннях для роботи з відкритими радіоактивними джерелами забороняється: перебування співробітників без необхідних засобів індивідуального захисту; зберігання харчових продуктів, тютюнових виробів, косметики; робота з піпеткою без груші. Маніпуляції з піпеткою проводять за допомогою гумової груші або використовують автоматичні дозатори із змінними кінчиками. Усі роботи з радіоактивними речовинами виконують у кюветі, накритій шаром фільтрувального паперу, котрий після роботи складають у пластикові мішки для збору радіоактивних відходів. Після закінчення роботи кожний співробітник зобов'язаний прибрати своє робоче місце, дезактивувати посуд, інструменти та інше обладнання до гранично допустимих рівнів, контролюючи їх чистоту радіометричними приладами. При виході із приміщення, де проводиться робота з радіоактивними речовинами, необхідно зняти спецодяг, рукавиці та інші засоби індивідуального захисту, ретельно вимити руки та перевірити їх чистоту на радіометричному приладі. При негайній обробці шкіри, незалежно від ступеня її забруднення і дезактивууючої речовини, видаляється до 90-98 % нефіксованих радіонуклідів, які на ній знаходяться. При незначному забрудненні (перевищення допустимих рівнів не більше, ніж у 2,5 раза) радіоактивні речовини добре видаляються під 85 час миття теплою проточною водою з 72 %-м господарським милом за допомогою волосяної щітки. Щіткою користуються без натиску, щоб не викликати пошкодження шкіри і проникнення радіоактивних речовин всередину організму. Вода має бути проточною з температурою не вище 35°C, оскільки використання гарячої води погіршує результати очистки. У разі, коли відбулася фіксація радіоактивних речовин у результаті їх реакції з білками шкіри, звичайна обробка за допомогою води і мила не ефективна. Для видалення остаточної активності використовують миючі засоби залежно від хімічних властивостей

радіоактивних речовин: адсорбенти (каолінова паста, порошок "Новость" та ін.), комплексоутворювачі (трилон Б, тринатрієва сіль, лимонна кислота, унітіол, оксатіол, розчин соди та ін.), слабкі розчини кислот (частіше соляна і лимонна). Ці засоби руйнують зв'язки ізотопу з білками шкіри, сорбують радіоактивні речовини і легко змиваються зі шкіри. Для дезактивації шкіряних покривів можна використовувати препарат "Защита" та миючі розчини

Рецепти миючих засобів, що використовуються для дезактивації шкіри

№ розчину	Склад	Маса, г	№ розчину	Склад	Маса, г
1	Каолінова паста: каолін (порошок) мильна стружка сода Вода гаряча	64 15 3 18	5	Калію перманга нат Вода	40 1000
2	Миючий засіб ОП10 (ОП-7) Полікомплексон Вода	50 10 950	6	Лимонна кислота Вода	3 1000
3	Миючий засіб ОП10(ОП-7) Тринатрієва сіль Антибактеріальний препарат	4 30 1	7	Натрію бікарбонат Вода	20 1000

	Вода		100 0			
4	Трилон Б		5	8	Соляна	20
	Бісульфат		5		кислота	
	натр		5		Вода	1000
	іюКрохмаль		35			
	Карбонат		1000			
	натр					
ію						
Вода						

При дезактивації необхідно враховувати хімічні закономірності, наприклад, забруднення радіоактивним фосфором не треба змивати милом, оскільки при цьому утворюються нерозчинні фосфати. У цьому разі краще користуватись синтетичними миючими засобами, наприклад ОП-10 або 2 %-м розчином соди.

Радіоактивний йод легко видаляється при обробці водою з милом і наступним використанням окислювачів (перманганат калію) та обробкою розчином сульфату. Використання води і мила ефективно при забрудненні  $^{42}\text{K}$  і  $^{24}\text{Na}$ . В інших випадках краще користуватись комплексоутворюючими засобами: трилон Б (при забрудненні  $^{90}\text{Sr}$  та  $^{59}\text{Fe}$ ); унітіол та оксатіол (при забрудненні  $^{198}\text{Au}$  і  $^{203}\text{Hg}$ ); каолінове мило (при забрудненні  $^{226}\text{Ra}$ ). При невеликих забрудненнях шкіряних покривів тулуба необхідно ретельно вимитись під душем з господарським 72%-м милом або засобом ОП10. При необхідності більш ретельної дезактивації протягом 2 хвилин проводять обробку розчином 3 (табл.3.5). Сильно забруднені ділянки шкіри спочатку обробляють міцним розчином калію перманганату і 5%-м розчином сірчанокислового натрію. Потім ретельно миються під душем. Для обтирання оброблених поверхонь шкіри зручно користуватися одноразовими серветками або ватно-марлевими тампонами, котрі потім видаляють як тверді радіоактивні відходи.

Якщо радіоактивне забруднення супроводжувалось невеликим пошкодженням шкіри, то ранку необхідно декілька разів промити теплою проточною водою, а потім штучно викликати кровотечу під струменем води. Шкіру обличчя дезактивують водою з милом, волосся - водою з шампунем, до якого додають 3%-й розчин лимонної кислоти. Очі промивають під струменем

теплої води з широко розкритими повіками. Для запобігання забруднення слізних каналів струмінь води направляють від внутрішнього кута ока до зовнішнього. У разі попадання радіоактивних речовин до рота необхідно декілька разів прополоскати його теплою водою, а зуби і ясна вичистити зубною щіткою з пастою, після чого прополоскати 3%-м розчином лимонної кислоти. Якщо одноразова обробка частин тіла не дала необхідної чистоти, дезактивацію повторюють. Неефективні повторні обробки вказують на фіксацію ізотопу шкірою. Це є сигналом для взяття таких осіб під медичний нагляд. Радіаційний контроль виконують співробітники, які пройшли спеціальну підготовку, або представники служби радіаційної безпеки. Індивідуальний контроль за дозами опромінення персоналу проводять один раз на місяць; контроль за рівнем забруднення робочих поверхонь, обладнання, спецодягу працюючих і їх шкіряного покриву - кожний раз після роботи з радіоактивними речовинами; рівень забруднення суміжних приміщень контролюється один раз на квартал, контроль за вмістом радіоактивних речовин у повітрі робочих приміщень - не рідше двох разів на місяць, а в стічних водах - 1 раз на квартал. Дані всіх видів радіаційного контролю реєструються в журналі. Персонал, який проводить

прибирання приміщень та працює з радіоактивними розчинами і порошками повинен бути забезпечений (окрім відміченого) пластиковими фартухами і нарукавниками або пластиковими напівхалатами, гумовим взуттям. При переході з приміщень для роботи більш високого класу до приміщень більш низького класу необхідно контролювати рівні радіоактивного забруднення засобів індивідуального захисту, особливо спецвзуття і рук. Захист від радіаційного опромінення включає:

1. Герметизація джерел радіаційного випромінювання;
2. Таке планування розміщення робочих місць, щоб знизити всяку можливість радіаційного опромінення персоналу;
3. Раціональне застосування санітарно-технічних приладів, обладнання, засобів і заходів;
4. Використання спеціальних захистних матеріалів; 5. Використання засобів індивідуального захисту;

5. Дотримання правил особистої гігієни.

Індивідуальний захист від радіаційного опромінення передбачає наступне:



- Скорочення тривалості робочого часу в умовах опромінення;
- Збільшення відстані від джерела радіації;
- Забезпечення працівників спеціальними халатами, шапочками, рукавицями (для захисту рук), нарукавниками, окулярами (для захисту роговиці ока) тощо.
  - Забезпечення працівників гумовим взуттям, бахилами, фартухами з просвинцьованої гуми.
  - При роботі з радіоактивними аерозолями, пилом працівників необхідно забезпечити респираторами, протигазами.
  - Після виконання робіт необхідно приймати душ з використанням мила господарського, спеціальної шампуні.
- Приймати їжу і палити в місцях опромінення забороняється;
  - Всі працівники, за умови роботи з джерелами радіаційного випромінювання, повинні бути забезпечені повноцінним добрим харчуванням. У приміщеннях для проведення робіт I-го класу повинен бути санпропускник до приміщення II-го класу. У приміщеннях, де проводяться роботи II-го класу повинен бути обладнаний санпропускник до приміщення III-го класу або духова з окремими шкафчиками для кожного співробітника. Для робіт III-го класу передбачається душ звичайного типу.

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

**Питання:**

1. Охарактеризуйте поняття «нанотехнологія». Яка роль та місце нанопрепаратів в медицині та фармації?
2. Використання нанотехнологій у виробництві лікарських препаратів.
3. Дайте визначення поняттю «адресна доставка ліків». Назвіть вимоги, які пред'являються системам адресної доставки ліків.

**Загальне матеріальне та навальне-методичне забезпечення лекції:**

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

### **Питання для самоконтролю:**

1. Дайте характеристику наноматеріалам, назвіть типи та класифікацію наноматеріалів.
2. Основні принципи та напрямки нанотехнології. Нанопрепарати. Особливості їх виробництва. Наносистеми, способи отримання наносистем.
3. Охарактеризуйте поняття «радіофармацевтичний препарат». Охарактеризуйте виробництво, застосування та основні діагностичні властивості радіофармацевтичних препаратів.
4. Асортимент і склад радіофармацевтичних препаратів на фармацевтичному ринку України.
5. Особливості їх технології та контролю якості.

### **Список використаних джерел:**

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

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

#### **Література, яка використана лектором для підготовки лекції.**

##### **Основна:**

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х.: НФаУ, 2015. - 374 с
3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. - Х. : НФаУ, 2015. - 120 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; заред. І. М. Перцева. - Х. : Золоті сторінки, 2016. - 720 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і допов. - Х.
6. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і допов. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. - Ч. 2. - 638 с.
7. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. - Х. : Вид-во НФаУ, 2016. - 256 с.
8. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. 6. New York ; London : Informa Healthcare, 2007. - 4128 p.

9. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
14. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.
15. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
16. Богуцька, О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. Харків. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
17. Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
18. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
19. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С. 165-168.
20. Murachanian, D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. 2010. Vol. 14. P. 3142.
21. Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
22. Recent Trends of Treatment and Medication Peptic Ulcerative Disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K. K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980
23. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. [Llusa](#), E. [Faulhammer](#), S. [Biserni](#) [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

### Електронні інформаційні ресурси

1. Лекційні матеріали, методичні розробки для семінарських занять та самостійної роботи на кафедрі соціальної фармації: Режим доступу :

<http://socpharm.nuph.edu.ua>.

2. Наукова бібліотека НФаУ: Режим доступу : <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua>;  
<http://lib.nuph.edu.ua>
3. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [nuph.edu.ua](http://nuph.edu.ua) – офіційний сайт Національного фармацевтичного університету
5. [library@nuph.edu.ua](mailto:library@nuph.edu.ua) – сайт бібліотеки НФаУ
6. Сайт кафедри ЗТЛ НФаУ. – Режим доступу: [ztl.nuph.edu.ua](http://ztl.nuph.edu.ua).
7. Сайт кафедри Технології ліків ОНМедУ  
<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/195/ua>
8. Сайт дистанційного навчання НФаУ : сторінка кафедри ЗТЛ –  
[Електроний ресурс]. – Режим доступу:  
<http://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/index.php?categoryid=154>
9. [fp.com.ua](http://fp.com.ua) – сайт журналу «Фармацевт практик»
10. [www.provisor.com.ua](http://www.provisor.com.ua) – офіційний сайт журналу «Провізор»
11. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.