

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра Фармацевтичної хімії та технології ліків



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

«01» вересня 2024 р.

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

**ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ
(ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ)**

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація: 226.01 «Фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

Засіданням кафедри Фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “29” серпня 2024 р.

Розробники:

Замкова А.В. кандидат біологічних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії та технології ліків

Рецензенти:

Рекомендовано до друку Предметною цикловою методичною комісією з фармацевтичних
дисциплін Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “29” серпня 2024 р.

Рекомендовано до друку Центральною координаційною методичною радою Одеського
національного медичного університету

Протокол № ___ від “___” _____ 20__ р.

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Одеського національного медичного
університету

Протокол № ___ від “___” _____ 20__ р.

ТЕМА №11

«Таблетки, характеристика і класифікація. Пряме пресування»

Актуальність теми: У світовій фармацевтичній практиці таблетки займають провідне місце серед усіх лікарських форм, становлячи понад 70% від загального обсягу виробництва. Пряме пресування як найбільш економічно ефективний і технологічно простий метод виготовлення таблеток дозволяє швидко та масштабно забезпечувати населення доступними ліками. Сучасні вимоги до підвищення біодоступності, стабільності та точності дозування активних речовин роблять вивчення характеристик та класифікації таблеток критично важливим для фармацевтів, фармацевтів-технологів. Оволодіння принципами прямого пресування є базовою компетенцією, необхідною для розробки, контролю якості та оптимізації виробництва твердих дозованих форм, що відповідають міжнародним стандартам GMP.

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 їх характеристикою і класифікацією.

Основні поняття (перелік питань): Пресування. Пряме. Обезпилювання. Гранулювання.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 промисловістю, 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. Вданий 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 оболонок, розчинних в кислому або лужному середовищі;

- пролонгування дії лікарських речовин (шляхом нанесення покриттів, використанням спеціальних технологій і складу таблеток-ядер);

- регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин зтаблетки в організм у визначені проміжки часу (багатошарові таблетки);

- попередження помилок при відпустці і прийомі ліків — нанесення наповерхню 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 розпадаємості;

- 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

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 за конструктивною ознакою:

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.

Таблиця 1.

Шкала: маса-діаметр «лікарські Засоби. Таблетки. Типи і розміри» (ОСТ64-072-89)

Маса таблетки, г	Діаметр таблетки, мм
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

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, різноосні). 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 ізодіаметрические (симетричні, рівноосні) - 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 ізодіаметричної.

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 уплотнюємністю і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, акрихін та ін).

Порошки з равноосной формою частинок — крупнодисперсні, 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 (ліофільність) 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 змочувальної 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 кліматичеській 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 адсорбційній 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 виброустановці) протягом 5 хв, а потім знаходять масу кожної фракції та її відсотковий вміст.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, що підлягають таблетуванню, показали, що більшість з них містить в переважній кількості дрібну фракцію (менше 0,2 мм) і тому мають поганий сипучість. Вони погано дозуються за обсягом на таблеткових машинах, таблетки виходять неоднаковими по масі і міцності. Фракційний склад порошків можна змінити за

допомогою спрямованого гранулювання, що дозволяє отримати певну кількість великих фракцій.

Дуже важливим є визначення таких об'ємних показників порошків, 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 545Р-АК-3 Маріупольського (колишнього Жданівської) заводу технологічного обладнання.

Зважують 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г і засипають його у вимірвальний 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 таблетуванні 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/см² 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/см² достатньо застосування звичайних зв'язуючих речовин;
- 1-4 кг/см² 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 компактною 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 інакше рідких фаз. Міцність структурованих систем залежить від кількості води та її розташування.

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 дозуванні лікарської речовини (зазвичай 0,01 — 0,001 г) або притаблетированні 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. Частинок 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 когезійну здатність.

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 масу що погано гранулюється. 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 вологій грануляції в таблеткову масу.

Таблиця 2.

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 мікрористалічна (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 Рекомндується 1-5%
Розпушуючі: набухаючі газоутворююча поліпшують змочуваність	Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, амілопектин, ультраамілопектин, агароагар, альгінова кислота, калію і натрію альгинат та ін. Суміш натрію гідрокарбонату з лимонної або винноїкислоти та 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
Пластифікатори	Глицерин, твін-80, вазелинове масло, кислота олеиновая, поліетиленоксид-400, пропиленгликоль та ін.	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
------------	--	---------------

Ефективність дії розпушуючих речовин визначається трьома способами:

- шляхом визначення швидкості поглинання та кількості поглинутої води порошкоподібної 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.

Питання для самоконтролю до теми:

1. За якими основними класифікаційними ознаками поділяються таблетки? Наведіть приклади груп та їх призначення.
2. Опишіть суть методу прямого пресування. Які переваги та недоліки цього методу порівняно з іншими способами виробництва таблеток (наприклад, грануляцією)?
3. Яким основним вимогам повинні відповідати допоміжні речовини (ДР) для успішного застосування методу прямого пресування? Назвіть конкретні приклади таких ДР.
4. Чому метод прямого пресування не є універсальним і для яких типів лікарських речовин він неприйнятний? Назвіть фактори, що обмежують його застосування.

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. 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»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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 ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.
13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса.: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №12

«Грануляція. Типи таблеткових машин»

Актуальність теми: Грануляція є ключовою технологічною операцією у виробництві таблеток, оскільки більшість сучасних лікарських речовин не можуть бути відпресовані без попередньої підготовки гранул для забезпечення рівномірного дозування та необхідних структурно-механічних властивостей. Вивчення методів грануляції та різноманіття сучасних таблеткових машин дозволяє фахівцям обирати оптимальні технологічні рішення для конкретних активних речовин, забезпечуючи високу якість, стабільність та економічну ефективність виробництва. Оволодіння цими знаннями є обов'язковою умовою для роботи на сучасних фармацевтичних підприємствах, що працюють за стандартами GMP.

Мета: Сформувати у здобувачів системні знання про сучасні методи грануляції як основного способу підготовки маси для пресування таблеток. Забезпечити розуміння принципів роботи, конструктивних особливостей та сфери застосування основних типів таблеткових машин. Навчити обґрунтовувати вибір технології грануляції та обладнання для отримання таблеток із заданими властивостями.

Основні поняття (перелік питань): Гранулювання. Інфрачервоні раціональні сушарки. Салазочні машини.

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) сухагрануляція, 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 зподальшим 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 зклеюючі речовини (наприклад, мікрокристаллическую целюлозу, поліетиленоксид), що забезпечують підтиском 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 і рівномірності розподілу діючої речовини таблеток.

Для змішування і зволоження порошкоподібних речовин застосовуються змішувачі різних конструкцій:

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

При змішуванні порошків необхідно:

- до більшої кількості додавати менше;
- отруйні і сильнодіючі речовини, що застосовуються в малих кількостях, попередньо просіяні через сито, додати до маси окремими порціями у вигляді тритурацій, тобто в розведенні з наповнювачем у концентрації 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 порошоків у масу окремими порціями додають зволожувач, що необхідно для запобігання її грудкування.

При вологому змішуванні порошоків рівномірність їх розподілу в значній мірі покращується, не спостерігається розділення частинок і розшарування маси, поліпшується її пластичність. Перемишування змочених порошоків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє отримувати більш щільні тверді гранули. Час перемишування вологої маси: для простих сумішей 7— 10 хв, для складних - 15-20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошоків) 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 допомогательні речовини;
- погіршення розпадаємої (розчинності) таблеток;
- необхідність використання спеціального обладнання;
- тривалість і трудомісткість процесу.

Сушіння вологих гранул. Використовують різні типи сушарок:

- 1) поличкові сушарки з примусовою циркуляцією повітря;
- 2) сушарки з силікагельною колонкою.

У разі необхідності регенерувати рідини, що містяться в висушуваних 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 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 розпилювальним висушуванням і структурна грануляція.

Для грануляції в дражеровочному котлі завантажують суміш порошків і приобертанні котла зі швидкістю 30 об/хв виробляють зволоження подачею розчину зв'язуючої речовини через форсунку. Частилки 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 матричного столу. Після цього воронка з матеріалом видаляється, верхній пуансон опускається вниз, спресовує 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 таблетуваного 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 розпадаємісті. Надмірний тиск пресування часто призводить до розшарування таблеток. Крім того, відбувається різке зменшення часу, що знижує проникнення рідини в таблетку, збільшує час її розпадаємісті.

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

Розпаданні 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 змащуваності, 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 α -циклодекстрину істотно покращує розчинення дигоксину, кавінтону; спостерігається збільшення швидкості розчинення саліцилової кислоти в комплексі з β -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.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Яка основна мета процесу грануляції при виробництві таблеток? Назвіть ключові властивості, які набуває маса після гранулювання.

2. Охарактеризуйте основні методи грануляції (вологий та сухий). У яких випадках застосовується кожен з них, і які їхні основні недоліки?
3. За яким принципом працює ротаційна таблетувальна машина? Чому вона є основним типом обладнання для серійного та масового виробництва?
4. Які властивості лікарської речовини (наприклад, текучість, здатність до пресування) впливають на вибір методу грануляції та типу таблеткової машини? Наведіть приклад.

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармацев. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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. фармацев. 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.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.
13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса. : ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №13

«Покривання таблеток оболонками. Гранули. Пелети. Драже»

Актуальність теми: У сучасному фармацевтичному виробництві надання таблеткам різноманітних оболонок є не лише естетичною процедурою, а передусім ключовим технологічним етапом, що дозволяє керувати вивільненням активної речовини, захищати її від зовнішніх впливів та покращувати застосування пацієнтами. Формування гранул та пелет як проміжних або кінцевих лікарських форм відкриває широкі можливості для створення комбінованих препаратів та систем із модифікованим вивільненням. Класичні форми, такі як драже, демонструють історичний розвиток технологій покриття, принципи яких лягли в основу сучасних методів. Вивчення цих процесів становить фундаментальну основу для розуміння та проектування інноваційних лікарських засобів з заданими властивостями.

Мета: Сформувати в студентів системні знання про сучасні технології надання таблеткам додаткових властивостей шляхом нанесення різноманітних оболонок. Розкрити принципи виробництва, характеристику та сфери застосування гранул, пелет і драже як проміжних або кінцевих лікарських форм. Забезпечити розуміння взаємозв'язку між технологічними параметрами процесів покриття та якісними характеристиками готових препаратів.

Основні поняття (перелік питань): Пресування. Пряме пресування. Обезпилювання. Гранулювання.

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: (тропеолин 00, тартразин, кислотний червоний 2С, індигокармін та ін); коррігенти, 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. Дражоване 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, вводячи 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 диетиламінобензилцеллюлозою, д-амінобензоатом, сахарозою, глюкозою, фруктозою, манітом, вінілпіридином, зеином і желатином.

Кишково-розчинні покриття

Кишково-розчинні покриття захищають лікарська речовина, що міститься втаблетці, 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 ентросолюлюбильних оболонки 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 оболонки 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 узв'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 застосуванню летких органічних розчинників, виключається тривала стадія сушіння оболонки. 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 оболонки, застосовується з початку ХХ ст. **Основне призначення оболонки** — захист таблеток від зовнішніх впливів, маскування неприємного смаку і запаху лікарської речовини, поліпшення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді до складу оболонки 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 обертовий 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 дражировання 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 ($p=1,ld$).

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

Стадії технологічного процесу дражування таблеток:

1. Обволікання, або ґрунтовка.
2. Нашаровування, або накатка.
3. Згладжування, або полірування.
4. Глянцювка.

Обволікання, або ґрунтовка, 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 °С) 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 глянцювання, тобто додання таблеткам блиску, товарного вигляду.

Її здійснюють двома способами.

- Застосовуючи перший спосіб, готують глянцювочную масичку.

Глянцювочную масичку 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 глянцею.

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 обеспиленних. Включають привід котла і на обертові таблетки подають 2-2,5% суспензії методом поливу або жрозбрикування з допомогою форсунки. Таблеткам дають «раскататься» 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 до розтріскування 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 лікарської речовини 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 визначену кількість 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 кашкоподібною 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 банки з впресованою 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-АУЗ-Т і А1-АУ4-Т).

Ячейкова упаковка складається з двох основних елементів: плівки, з якої термоформування отримують комірки, і термосварювальної або самоклеючої плівки для заклеювання осередків упаковок після заповнення їх таблетками. Як термоформуєщою плівкою найчастіше застосовується жорсткий (непластифікований) або слабопластифікований 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 термозклеюєчою 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 цементации і, як наслідок, майже повної втрати здатності розпадатися. При підвищеній вологості повітря,

зазвичай, зменшується міцність таблеток, час розпадаємості 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 розпадаємість таблеток у відповідності з вимогами ГФ.

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 всередньому 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.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Назвіть способи гранулювання, що застосовуються у таблетковому 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 досконалішими і перспективними. Чим це можна пояснити? Які лікарські речовини можуть таблетуватися без гранулювання?
5. Як можна поліпшити технологічні властивості порошків і здійснити пряме

пресування?

6. Що являє собою таблеткова машина подвійного пресування?
7. Поясніть призначення покриттів, що наносяться на таблетки.
8. Вкажіть покриття, що наносяться на таблетки способом нашарування (дражування) і перерахуйте стадії цього процесу.
9. У чому полягає сутність і переваги методу дражування звикористанням суспензій?
10. Що таке плівкове покриття? Як вони поділяються в залежності від розчинності?
11. Наведіть приклади речовин, що утворюють плівкові покриття, розчинні у кишковому соку.
12. Якими способами наносять плівкові покриття на таблетки?
13. Що таке пресоване покриття?
14. Як отримують багатошарові таблетки?
15. Що таке каркасні таблетки і якими способами їх отримують?
16. Що являють собою тритураційні таблетки і з яких стадій складається процес їх отримання?
17. Вкажіть основні показники, що визначають якість таблеток.
18. Як визначається середня маса таблетки і які відхилення від середньої маси допускаються в окремих таблетках?
19. Якою повинна бути міцність таблеток? Як її оцінити?
20. Як визначається розпадаємість таблеток? Які вимоги щодо розпадаємості пред'являє ГФ до таблеток, непокритими вкриті оболонкою?
21. Які вимоги щодо розпадаємості пред'являє ДФ до таблеток з покриттям, розчинним у кишечнику?
22. Що являють собою драже і гранули як лікарські форми? Оцініть їх перспективність. Дайте визначення.
23. З чого складається процес отримання драже і гранул та які допоміжні речовини застосовуються у їх виробництві?
24. За якими показниками контролюється якість драже і гранул?

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. 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»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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 ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

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

9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.

13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса.: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №14

«Виробництво медичних мікрокапсул. Методи мікрокапсулювання»

Актуальність теми: зумовлена стрімким розвитком таргетної та персоналізованої медицини, що потребує новітніх систем доставки лікарських засобів. Мікрокапсулювання дозволяє захистити активні речовини, контролювати їх вивільнення та підвищити біодоступність. Технологія є ключовою для створення інноваційних препаратів з пролонгованою, місцевою та спрямованою дією. Вивчення методів капсулювання формує основу для розробки лікарських форм нового покоління.

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

Основні поняття (перелік питань): Тверді капсули. Тверді капсули. Спансули.

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, пастоподібними 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

Мікрокапсулювання — це технологічний процес уміщення в тонку оболонку мікроскопічних твердих, рідких або газоподібних речовин, яка забезпечує ізоляцію їх від зовнішнього середовища. Мікрокапсули мають вигляд окремих частинок або агломератів розміром від 1 до 5000 мкм. У медичній практиці найчастіше вживаються мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм. Технологія утворення оболонок останнім часом настільки удосконалилась, що дозволяє наносити покриття на частинки розміром менше 1 мкм. Такі частинки з оболонкою називають нано-капсулами, а процес їх утворення — нанокапсулюванням. 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 мікрокапсулювання набуло широкого застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак неприємних лікарських речовин (рицинової олії, рибачого 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 мікрокапсулювання 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 мікрокап-сул, а матеріал, що капсулює, 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 капсулюється 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 мікрокапсулювання. 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 оболонки 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, індіго, 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 «втягнутої» 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 жирних 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 плівкоутворюючого матеріалу різноманітної природи. Частинки менше 1 мкм називаються Нанокпсули. 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 ПАВ), співвідношення кількостей матеріалу оболонки 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 багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до впливу води, органічних розчинників і т.д. Вибір матеріалу оболонки 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 багат шаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки з яких-небудь причин не може бути завдано безпосередньо на капсуліровану речовину, то виробляють проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом в іншій матеріал. Тверда оболонка має двошарову структуру.

- «Капсула в капсулі» і емульсія в мікрокапсулі або мікрокапсулі 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 плівкоутворювачів 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 плівкоутворюючої речовини.

Хімічні методи капсулювання засновані на освіті за-захисних покриттів навколо ядер мікрокапсуліруємої речовини в результаті полімеризації або поліконденсації плівкоутворюючих 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 паретерального застосування. Тривають дослідження з використання мікрокапсул в ін'єкційних та очних формах, імплантаційних таблетках і в інших лікарських системах пролонгованої дії.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Які основні функції та переваги мікрокапсулювання лікарських речовин порівняно з традиційними лікарськими формами?

2. Назвіть та охарактеризуйте основні фізико-хімічні методи мікрокапсулювання (наприклад, коацервація, полімеризація в емульсії). У яких випадках їх доцільно застосовувати?
3. За якими критеріями вибирають матеріал оболонки для мікрокапсул, призначених для доставки ліків у шлунково-кишковий тракт?
4. Опишіть технологічний процес отримання мікрокапсул методом розпилення (spray drying). Які ключові параметри процесу (температура, швидкість потоку) впливають на розмір та морфологію капсул?
5. Наведіть приклади сучасних лікарських препаратів на основі мікрокапсул та поясніть, як саме мікрокапсулювання покращує їх терапевтичні властивості.

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої уч. фармацев. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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. фармацев. 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.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.
13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса. : ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №15

«М'які лікарські форми. Характеристика, класифікація. Мазеві основи, допоміжні речовини»

Актуальність теми: неможливо переоцінити фундаментальну роль м'яких лікарських форм у сучасній терапії для локального, транскутанного та комбінованого лікування. Розвиток нових мазевих основ і допоміжних речовин безпосередньо впливає на створення ефективних і безпечних лікарських засобів. Технологія формування м'яких лікарських форм є ключовою ланкою сучасного розвитку фармацевтичної технології. Оволодіння цими знаннями є обов'язковою складовою професійної компетентності провізора та фармацевта-технолога.

Мета: ознайомлення із загальною характеристикою та принципами класифікації м'яких лікарських форм. Розглянути основні типи мазевих основ, їх властивості та критерії вибору для різних терапевтичних завдань. Вивчити функції та механізми дії ключових допоміжних речовин, що застосовуються у технології м'яких лікарських форм. Сформувати основи для аналізу та обґрунтованого підбору компонентів при розробці сучасних лікарських препаратів даного типу.

Основні поняття (перелік питань): Мазь. Крем. Гель - структурована система, що складається з високомолекулярних та низькомолекулярних речовин. Паста. Лініменти. Однорідність. Стерильність. Гомогенні мазі. Гетерогенні мазі.

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, хірургічній, 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 освіти 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 умов. 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. Руслу 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 конситенція
- 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 кислую реакцію, 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 основи. Відповідно до цього принципу всі мазеві основи ділять на 3 групи: ліпофільні, гідрофільні, ліпофільні-гідрофільні основи.

Класифікація мазевих 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 % 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 естерицелюлози) 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, альгінові, пектинові гідрогелі.

Ліпофільні основи - це різноманітні 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).

Основи для мазей

Основи для мазей		
<p>Ліпофільні:</p> <p>1. Жири та їх похідні (жир свинячий, олії рослинні, жири гідрогенезовані)</p> <p>2. Віски (віск бджолиний, спермацет, ланолін)</p> <p>3. Вуглеводні основи (вазелін, петрлат, парафін, олія вазелінова, церезин)</p> <p>4. Силиконові Основи (есирол–аеросильна та ін.)</p>	<p>Гідрофільні:</p> <p>1. Гелі високомолекулярних вуглеводів та білків (крохмалю, ефірів, целюлози, желатину, колагену).</p> <p>2. Гелі синтетичних ВМС (ПЕО-400, ПЕО-1500, ПЕО-4000, ПВП та ін.</p> <p>3. Гелі неорганічних Сполук глинистих Мінералів (бентонітові основи)</p>	<p>Ліпофільно-гідрофільні:</p> <p>1. Адсорбційні (ліпофільна основа + емульгатори ПАВ)</p> <p>2. Емульсійні (ліпофільна основа + емульгатори ПАВ + вода)</p>

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.

Ліпофільно-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.

Підготовка основи для мазей. Основу розплавляють в бочці або баку (в кулі) і

перемішують 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.

Введення лікарських речовин в основу. Додавання лікарських речовин до основи здійснюється в 2 вальцових 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.



Рисунок 1. Класифікація лікарських речовин за фізико-хімічними властивостями

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 багатоконпонентні системи містять рідину і твердий інгредієнт, один з яких розчиняється в воді, інший в основі, третій - ні там, ні там.

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

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

Фасування і зберігання - в скляні банки, п / е та алюмінієві туби. Упаковку туби - за допомогою турбонабивочних автоматів. 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) Підвищення фізичної стійкості суспензійних і емульсійних мазей може бути досягнуто додаванням загусників, емульгаторів та ін. Допоміжних речовин.

3) Хімічна стабільність - застосування антиоксидантів (бутілоксіанізол, α -токоферол і ін.)

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

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

Питання для самоконтролю до теми:

1. Назвіть препарати, що випускаються у вигляді МЛФ.
2. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензій і емульсій?
3. З яких стадій складається процес отриманих дисперсійних препаратів?
4. Які препарати використовують при виготовленні суспензій і емульсій?
5. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА?

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.

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

3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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. фармацевт. 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.

6. 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.

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

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

9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.

13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса.: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №16

«Технологія гомогенних та гетерогенних мазей. Стандартизація, фасування, пакування»

Актуальність теми: Лініменти відносяться до числа стародавніх лікарських форм, які знаходять широке вживання в побуті, на різних виробництвах, в косметичці 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.

Мета: сформувані системні знання про технологічні особливості виробництва гомогенних та гетерогенних мазей. Розглянути принципи та методи стандартизації якості готових препаратів відповідно до чинних фармакопейних вимог. Ознайомити з сучасними технологіями та обладнанням для фасування і пакування м'яких лікарських форм. Забезпечити розуміння повного технологічного циклу створення мазей як готового лікарського засобу.

Основні поняття (перелік питань): Гомогенні мазі. Гетерогенних мазі Лініменти.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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* (*втирати*) 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-розчини: 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 spirituosa) 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, драгледоподібними (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 гомо- і гетерогенні. До *гомогенного* відносяться *лініменти-розчини та екстракційні, догетерогенних - лініменти-суспензії, емульсії* та комбіновані.

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.



Рисунок 2. Класифікація лініментів за характером дисперсійних основ

Питання для самоконтролю до теми:

1. Які основні технологічні відмінності між виробництвом гомогенних (справжніх) та гетерогенних (суспензійних) мазей?
2. За якими фізико-хімічними показниками проводять стандартизацію якості гетерогенних мазей-суспензій та чому ці параметри є вирішальними?
3. Які сучасні типи фасувально-пакувального обладнання використовують для мазей і як вибір тари впливає на стабільність препарату під час зберігання?
4. Опишіть технологічний процес виробництва пасти як різновиду густої гетерогенної маzewої форми. Які особливості її складу та призначення?
5. Які види дефектів можуть виникнути на етапах фасування та пакування мазей і які заходи їх запобігання?

Список джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. 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»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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 ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

6. 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.

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

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

9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.

13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса.: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №17

«Промислове виробництво супозиторіїв»

Актуальність теми: Важко переоцінити незамінність супозиторіїв як лікарської форми для пацієнтів, у яких пероральний прийом препаратів неможливий або неефективний. Сучасне промислове виробництво забезпечує високу точність дозування, стабільність та біодоступність лікарських речовин. Розвиток нових технологій формування та охолодження дозволяє підвищити якість та ефективність готових препаратів. Вивчення цих процесів становить основу професійної підготовки фахівців для роботи на сучасних фармацевтичних підприємствах.

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 (перелік питань): Супозиторії. Ректальні супозиторії. Вагінальні супозиторії. Палички.

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 4г, довжина

- 2,5-4см при ширині в основі не більше 1,5см. 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 тіля із закругленим кінцем (песарії - *ressagia*). 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 10см.

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 ізберігання 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 фармакопєях 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 промислового виробництва супозиторіїв використовується основа Нижньоюгородського 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.

Вітепсол, 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 Н, 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» (СТТТА), «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, ртуті, бромідами, йодідами, саліцилатами, фенолом, таніном, деякими сульфаніламидами. Крім того, ця основа повільно і не повністю розчиняється в прямій кишці, обезводнює і подразнює слизову оболонку.

Желатин - гліцеринова основа несумісна з кислотами, лугами і в'язкими 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

— *виливанням* розплавленої маси у форми і *пресуванням* на спеціальному обладнанні.

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

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

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

Приготування основи. Спочатку зважують компоненти основи. У реакторі з нержавіючої сталі з паровою оболонкою і мішалкою сплавляють компоненти основи при температурі 60—70 °С і перемішуванні протягом 40 хв. Основу фільтрують через друк-фільтр, використовуючи латунну сітку або бельтинг, і аналізують за температурою плавлення, застигання і часом повної деформації і передають в апаратне відділення. Потім основу за допомогою стиснутого повітря подають у реактор, в якому готується супозиторна маса. Після цього в масу вводять лікарські речовини.

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

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45 °С, жиророзчинні - у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через бязь, а потім змішують із залишком основи. Речовини, нерозчинні у воді та основі, вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю основи, нагрітої до температури 40—50 °С. Отриманий концентрат охолоджують і розмелюють на колоїдних млинах або для термолабільних речовин — за допомогою тривалкових мазетерок. Крім того, для одержання якісних суспензій можуть використовуватися роторно-пульсаційні апарати, ротаційно-зубчасті насоси та інше обладнання. Час розтирання концентрату триває від 2 до 4 год для одержання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, який 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.

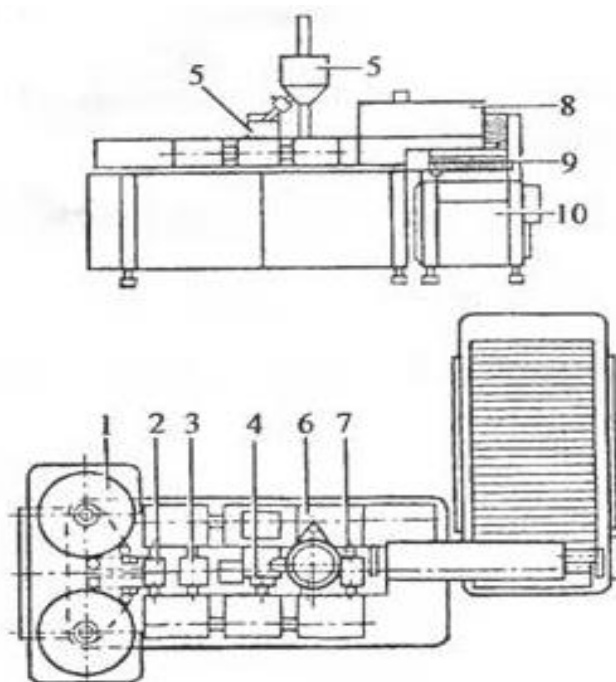


Рисунок 3. Схеми машини для виливання супозиторіїв використовуються автоматичні лінії типу «Sarong 200 S»

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 6 термозварюються. При цьому зверху кожної форми залишається відкритим наповнювальний отвір, через який наповнювальна голка (позиції 5) вливає розплавлену супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно служить ливарною формою. Наповнювальна двостінна ємкість 5 містить майже 30л 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 7) між окремо звареними супозиторіями додатковими поперечними ребрами жорсткості (холодне тиснення). Далі (позиції 8 і 9) від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв(5, 6, 7, 8). Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку (позиція 10), 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/м². Продуктивність лінії 16 000—20 000 штук за годину.

Для виливання супозиторіїв використовується також автоматична лінія FARMO RES - Suppository Line - FARMODUE FD 22/U (Італія), яка має приблизно таку ж схему. Продуктивність 22000-25000 штук за годину.



Рисунок 4. Автоматична лінія FARMO RES - Suppository Line - FARMODUE FD 22/U.

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

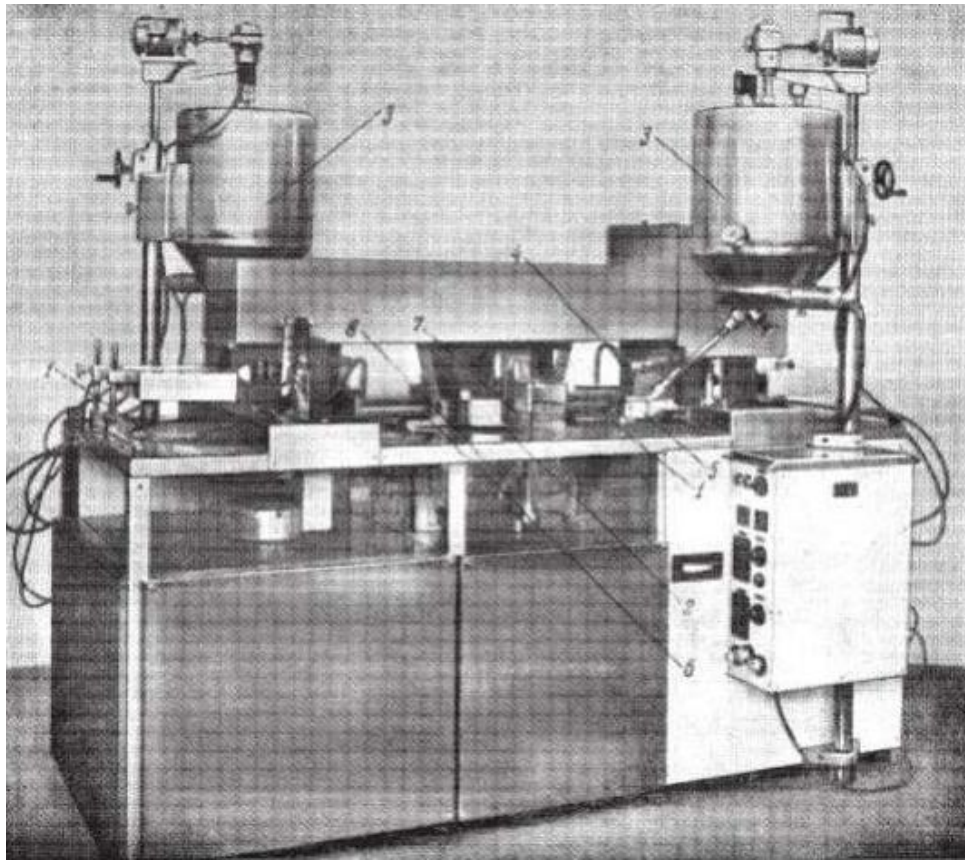


Рисунок 5. Напівавтоматичні пристрої «Франко-Креспі».

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 36штук 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 2-3год із додатковим обдуванням повітрям для видалення охолоджувальних ізмазувальних 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 5штук 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 $E_{ж}$ 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 $1/E_{ж}$ 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 $1/E_{ж}$ 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.

Таблиця 4

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

Лікарська речовина	$E_{ж}$	$V-E$	$\frac{E}{ж-г}$	$\frac{1}{E_{ж}}$
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
Апілак	1,48	0,68	1,22	0,82
Барбаміл	1,81	0,55	1,55	0,67
Барбітал	1,06	0,94	0,875	1,14
Барбітал натрію	1,81	0,55	1,50	0,67
Бензилпеніциліну натрієвасіль	1,2	0,83	0,99	1,01
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
Новобіоцин 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 зазначень, супозиторії з вмістом діючої речовини менше 2 мг 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 15 хв.

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 «Bethiololum»). 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 (Suppositoria cum 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: цинку оксиду 0,2г, бісмуту нітрату основного 0,075г, таніну 0,05г, йоду 0,005г, резорцину 0,005г, метиленового синього 0,003г.

Свічки з іхтіолом (Suppositoria cum Ichthyolo) 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 лікарських речовин; після виливання у форми підлягають глибокому заморо- жуванню (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 більшвисоку 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 альгілату. Перед застосуванням тампон на якийсь час занурюють у воду, унаслідок чого оболонка альгілату набухає і не перешкоджає процесу дифузії лікарської речовини. Тампон вводять у пряму кишку на 2 год. 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 кишкового каналу. 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-розпилювальну 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 ззовні.

Наявність ПАР надає їй прекрасну адгезію і здатність очищати уражену поверхню від некротичних тканин; розширюючись, 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 міжплівковій 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»

Питання для самоконтролю до теми:

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 джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармацев. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Іл. - (Серія «Національний підручник»)
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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. фармацев. 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.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.

13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса.: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №18

«Виробництво медичних пластирів, характеристика, класифікація, промислове виробництво. Гірчишники»

Актуальність теми: Стрімкий розвиток трансдермальних терапевтичних систем, серед яких медичні пластирі посідає провідне місце завдяки безпеці та зручності застосування. Вивчення сучасних технологій їх промислового виробництва є основою для створення інноваційних препаратів з пролонгованою та контрольованою дією. Необхідність збереження та раціоналізації виробництва традиційних засобів, таких як гірчишники, потребує розуміння їх стандартизації та контролю якості. Комплексне розглядання даної групи лікарських форм формує у студентів сучасне уявлення про гаму м'яких лікарських форм та технології їх отримання.

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 (перелік питань): Пластирі (Emplastra). Мозольний пластир (Emplastrum ad clavos). Пластирі свинцеві. Лейкопластир (Leucoplastrum). Липкий пластир еластичний намазаний (*Emplastrum adhaesivum elasticum extensum*). Церигель (Cerigelum).

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 гіполіпемічної дії в даний час найбільш поширені статини

і фібрати, проте відомі й такі вітчизняні лікарські препарати як дізопропіламонія 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.

СТРУКТУРНО-ЛОГІЧНА СХЕМА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОПЛІВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЕРМИЧНИХ ОПІКІВ

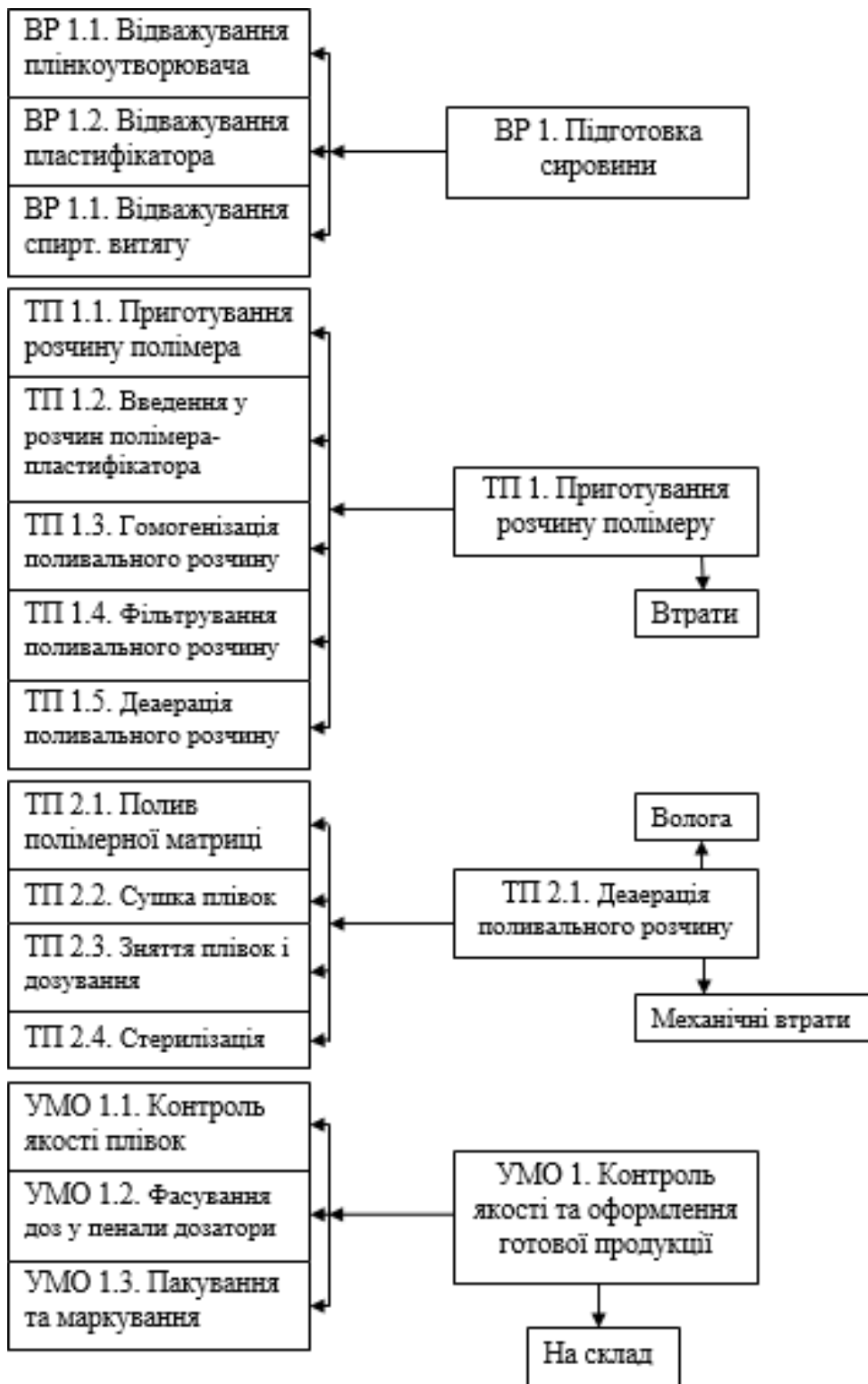


Схема 1. Структурно-логічна схема технології виготовлення фітоплівки для лікування опіків.

Серед різних систем доставки лікарських речовин найбільше поширення, виражений науковий і виробничий потенціал, а також комерційний успіх отримали транс дермальні 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 пластир. Тому досить часто в літературі можна зустріти «перехрещення» понять ТТС і трансдермальний пластир, 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 гіполіпидемічних лікарських засобів, зокрема для дипромонія, - питання актуальне і значимий з науково-практичних позицій.

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.

Пластурі 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, пластурі можуть випускатися у вигляді рідин, у скляних флаконах, алюмінієвих тубах, аерозольних балонах.

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

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

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

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

Епідерматичні пластурі 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 пластурі сприяють розм'якшенню шкіри, підсилюють процеси кровообігу і розсмоктування. Ендерматичні і діадерматичні пластурі 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.

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

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

Пластирна основа може містити натуральні (каніфоль) і синтетичні смоли, віск, парафін, церезин, вазелін, ланолін, свинцеві солі вищих жирних кислот (свинцеве мило), жири, каучук, нітроцелюлозу, кополімери вінілпіролідону з вінілацетатом, поліметакрилати та акрилати, леткі розчинники (ефір, бензин, етанол). До її складу входять

пластифікатори (лінетол, рослинні олії, дибутилфталат, спирт цетиловий та інші), антиоксиданти, наповнювачі тощо.

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

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

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 пригнітно-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 міднолужених 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—5 разів, тому що маса під час варіння сильно піниться. Свинцевий глет розтирають у дрібний порошок, просіюють через шовкове сито і змішують із двома частинами 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 обігрівається. Відмитий таким чином пластир знову переводять у реактор і нагрівають до 105-110 °С до повного видалення води. Проба висушеного свинцевого пластиру, узятая 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 частин; 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 сплавляють. 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.

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 б год) 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 - 0,40 мм. 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—8,5 м/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 вимикають 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 5х5 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 м² 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 фіксуєчу 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 грунтують 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 50 хв. 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 обігривається нагрітим повітрям через газорозподільні касети 2. Пароповітряна суміш надходить в адсорбер для регенерації бензину.

Мозольний лейкопластир «Саліпод» (Emplastrum adhaesivum ad clavos «Sali-podum»). До складу лейкопластиру вхоплюють установку лова і сірка.

Випускається у вигляді прямокутних смуг тканини розміром 6x10 і 2x10 см, 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 заліzysta сіль поліакрилової кислоти, що має здатність утворювати згустки з білками крові.

2. 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—0,55 мм.

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

Застосовується як протизапальний відволікаючий засіб.

Сировиною для отримання порошку гірчиці служить насіння сарептської (*Semina Sinapis juncea*) і чорної (*Semina Sinapis nigrae*) 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 обрушування (видалення) оболонки піддають подрібнюванню до середньої дрібності і з них гідравлічним пресом вичавлюють жирну олію. Залишки жирної олії з макухи екстрагують в апаратах типу Сокслета. Присутність жирної олії негативно позначається на якості гірчичників — сповільнюється терапевтичний ефект і знижується їх стійкість при зберіганні (порошок гірчиці гіркне і відшарується 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 гірчичної маси. Гірчична маса — суміш гумового клею і гірчичного порошку в співвідношенні 1:1—1,1:1. Вміст ефірного масла в макусі має бути не менше 1,11 %. Гумовий клей поміщають у масомішалку, додають просіяний від великих частинок і сторонніх домішок гірчичний порошок і перемішують до одержання однорідної маси. Готову гірчичну масу насосом подають на стіл із ванною для намазування.

Виготовлення гірчичників. Процес намазування, висушування і розрізування виконуються на установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, проходить через зазор між плитою столу і ванною. Проходячи під ванною, папір зверху покривається шаром гірчичної маси товщиною 0,3—0,5 мм, потім надходить у сушильну камеру (час сушіння 45 хв, температура повітря 80 °С). Пароповітряна суміш, що утворюється в камері, із бензином поступово відсмоктується і подається на стадію рекуперації бензину.

Висушену стрічку розрізають на листорізальній машині на листи розміром 75(76)x90 см, які охолоджуються протягом 24 год, потім листи розрізають на окремі гірчичники і відбраковують.

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

гідроліз синігрину, і гірчичники втрачають активність.

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

Нині випускають також «Гірчичник-пакет», що являє собою термоварений 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 звітнення 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 15 мл.

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

Контроль якості готової продукції проводять на чистоту. Для цього до 5 мл препарату додають 20 мл води, збовтують і відфільтровують від осаду, що утворився. Фільтрат повинен мати нейтральну реакцію. Сухого залишку повинно бути від 3,8 до 4,2 %.

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

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

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

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, церигелем.

Клеол (*Cleolum*) складається: з каніфолі 45,0 частин; спирту етилового 95%-вого 37 частин; ефіру медичного 17,0 частин; олії соняшникової 1,0 частина.

Клей являє собою прозору клейку густувату рідину жовтувато- або червонясто-бурого кольору із запахом ефіру, слабкої кислотної 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 соняшникової олії та ефіру,

розчиняють при перемішуванні. Розчин відстоюють протягом доби і фільтрують. Розливають у флакони по 50,0 мл.

Стандартизацію препарату проводять за кислотним числом (60—93) і сухим залишком (45—54 %).

Фурапласт (із перхлорвінілом) (*Furaplastum cum 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 сироподібної 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: полівінілбутираль 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 фібринна 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 фібринна 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 кислотиборної.

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 5x5 або 10x10см, 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 5x5 або 10x10см 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, кальція 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

Питання для самоконтролю до теми:

1. Що таке пластирі?
2. Як класифікують пластирі.
3. Вкажіть основи для пластирі.
4. Поясніть призначення допоміжних речовин. В яких випадках їхзастосовують?
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 джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.

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

3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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 ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.
13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса : ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №19

«Трансдермальні терапевтичні системи. Загальна характеристика, класифікація, система з контрольованим вивільненням»

Актуальність теми: провідну роль у сучасній фармакотерапії грають трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) як інноваційний метод непероральної доставки ліків з численними перевагами. Вони забезпечують контрольоване та пролонговане вивільнення активних речовин, підвищують біодоступність та компліанс пацієнтів, уникаючи ефекту першого проходження через печінку. Вивчення принципів класифікації, конструкції та технології створення ТТС є основою для розробки нових ефективних і безпечних препаратів. Оволодіння цими знаннями становить необхідний компонент підготовки фахівців для роботи в галузі сучасного фармацевтичного виробництва та розробки лікарських форм.

Мета: Вивчити загальну технологічну схему виробництва ТТС та систем з контрольованим вивільненням, ознайомитися з належними правилами виробництва. Вивчити методи стабілізації С та систем з контрольованим вивільненням, вміти отримувати ТТС та системи з контрольованим вивільненням 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 (перелік питань): Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС). Гідратація поверхневого епітелію. Значення рН. Наявність пенетрантів.

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 розроблено 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 кров на 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 клітинами 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 мембран у 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* (трансдерм-скоп — зі скополаміном; трансдерм-нітро — з нітрогліцирином; катапрес ТТС — з клонідином; естрадерм — з естрадіолом);

2) *полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речовинами адгезивів* (системи з нітрогліцирином — нітродур II, депоніт, мінітран; система з ізосорбітдинітратом — франдоль);

3) *дисперсні системи на базі полімерних некогезійних матриць*, що забезпечують задану швидкість дифузії (системи з нітрогліцирином — нітродур, НТС);

4) *полідисперсні системи мікрорезервуарного типу* (з нітрогліцирином — 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);

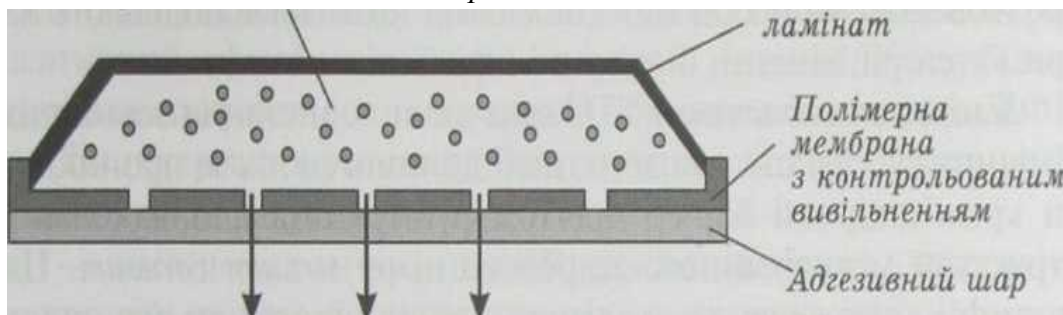
г) адгезійний шар, що забезпечує контакт системи зі шкірою. У ранніх моделях ТТС кожна функція забезпечувалася окремо одним з

компонентів (рис. 6). Ці системи, відомі як «равіолі» (ravioli 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.

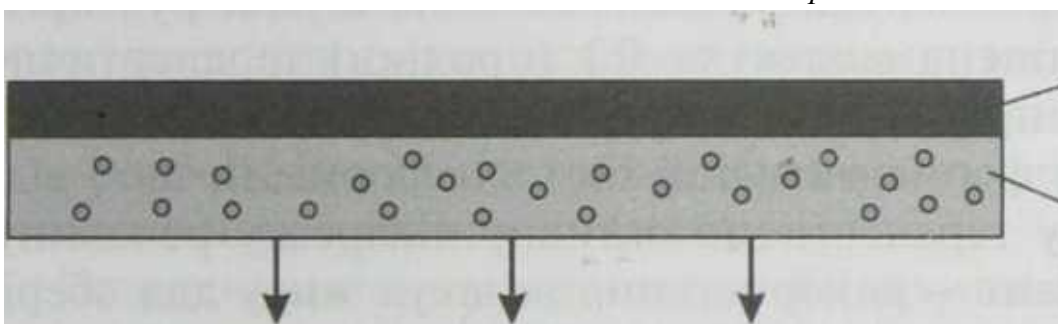
Ravioli-mun

Герметичний металопластиковий шар



Матриксний тип

Герметична підкладка



Адгезивний матриксний резервуар з препаратом

Рисунок 6. Будова трансдермальних терапевтичних систем

У нових ТТС, так званих матриксних системах (matrix systems), клей, що склеює при натисканні, виконує різні функції: прилипання, зберігання, вивільнення ліків і контроль за рівнем вивільнення препарату (рис. 6). 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.

Питання для самоконтролю до теми:

1. З 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 джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.

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

3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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. фармацев. 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.

6. 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.

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

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

9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.

13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса .: ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>

ТЕМА №20

«Виробництво нано- та радіофармацевтичних препаратів»

Актуальність теми: Напрямок нано- та радіофармацевтики є пріоритетним для сучасної медицини, оскільки дозволяє створювати препарати для високоточної діагностики та лікування онкологічних захворювань. Ринок цих технологій стрімко зростає та прогнозується його розширення. Виробництво цих препаратів ґрунтується на високих технологіях, таких як наноінженерія та робота з радіонуклідами, що вимагає глибоких спеціалізованих знань. Тому підготовка фахівців, які володіють принципами розробки, стандартизації та безпечного виробництва таких інноваційних засобів, є критично важливою для розвитку фармацевтичної галузі та охорони здоров'я в цілому.

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 постадійний контроль і вміти стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог нормативно-технічної документації, вміти складати технологічні схеми виробництва.

Основні поняття (перелік питань): Радіофармацевтичний препарат. Нанофармацевтичний препарат.

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 γ -випромінювання міченого радіонукліда. Як мічений радіонуклід найчастіше використовують технецій-99. Це короткоживучий нуклід з періодом напіврозпаду близько 6 год. Застосовують для діагностики практично всіх органів. 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 β -, γ - 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 апаратний 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 бета- або гамма-випромінювання, а також рентгенового випромінювання 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) Na3P³²O4

Властивості . Безбарвна прозора рідина . Питома активність 2-10 мкМ/ мл.

Відносна активність P³² 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 P³².

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 P³² .

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 поліцитемії, мієломної 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 мкЮрі / 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 -випромінюванню. Кількісне визначення про – йодгіпурат натрію. Спектрофотометрія (в УФ- 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 організується 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 60°C, 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) способом. 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, панчолами, 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 зміннимикінчиками. 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, видалається 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 видалаються під 85 час миття теплою проточною водою з 72 %-м господарським милом за допомогою волосної 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

Таблиця 5

Рецепти миючих засобів, що використовуються для дезактивації шкіри

№ розчину	Склад	Маса, г	№ розчину	Склад	Маса, г
1	Каолінова паста:		5	Калію перманганат	40
	каолін (порошок)	64			
	мильна стружка	15			
	сода	15			
	Вода гаряча	3		Вода	1000
		18			
2	Миючий засіб ОП10 (ОП-7)	50	6	Лимонна кислота	3
	Полікомплексон	10			
	Вода	950			
				Вода	1000

3	Миючий засіб ОП10(ОП-7)	4	7	Натрію бікарбонат	20
	Тринатрієва сіль	30		Вода	1000
	Антибактеріальний препарат	1			
	Вода	1000			
4	Трилон Б	5	8	Соляна кислота	20
	Бісульфат натрію	5		Вода	1000
	Крохмаль Карбонат натрію	5			
	Вода	35			
		1000			

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}K і ^{24}Na . В інших випадках краще користуватись комплексоутворюючими засобами: трилон Б (при забрудненні ^{90}Sr та ^{59}Fe); унітіол та оксатіол (при забрудненні ^{198}Au і ^{203}Hg); каолінове мило (при забрудненні ^{226}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 сірчанокислого натрію. Потім ретельно миються під душем. Для обтирання оброблених поверхонь шкіри зручно користуватись 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. Неєфективні 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 наруківниками 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 захист 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), наруківниками, 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.

Питання для самоконтролю до теми:

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 джерел до теми:

1. Промислова технологія лікарських засобів [Текст] : баз. підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова, 2025. - 525 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармацев. установи (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)

3. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «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 ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
6. 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.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
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», 2014. – Т. 2. – 724 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», 2015. – Т. 3. – 732 с.
13. Технологія ліків. Ін'єкційні та інфузійні розчини: навчальний посібник для студентів фармацевтичного профілю денної та заочної форми навчання (для самостійної роботи за умов дистанційного навчання) / Борисюк, І. Ю., Фізор, Н. С.; Замкова, А. В. - Одеса. : ОНМедУ, 2023. - 32 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12965>