

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет _____ Фармацевтичний _____
(назва факультету)

Кафедра _____ Фармацевтичної хімії та технології ліків _____
(назва кафедри)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 3 » _____ 2023 р.

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


Факультет, курс _____ Фармацевтичний, курс V _____

Навчальна дисципліна _____ Технології ліків _____
(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "7" вересня 2023 р.

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

Розробники:

доц. Фізор Н.С., доц. Замкова А.В.

*Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Фармацевтичного
факультету Одеського національного медичного університету
Протокол № 1 від «20» вересня 2023 р.*

Практичне заняття № 1

Тема: «Нормативна документація у виробництві ГЛЗ»

Мета: ознайомитися з термінологією у виробництві готових лікарських засобів, зі структурою державних органів, служб стандартизації, з вимогами, що пред'являються до НТД на лікарські засоби, а також з правилами їх упаковки та маркування

Основні поняття: *Технологічний регламент* — нормативний документ, в якому визначені технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виготовлення лікарських препаратів або допоміжної речовини, і який забезпечує оптимум техніко-економічних показників. Тобто це документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладено умови, що забезпечують випуск якісних лікарських препаратів у певній лікарській формі або напівпродуктів.

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

Технологічна стадія — сукупність операцій, які приводять до одержання проміжного продукту напівфабрикату (на кінцевій стадії готового продукту), який можна визначити кількісно й охарактеризувати якісно. Наприклад, процес одержання порошків містить такі стадії: змішування, дозування, пакування. Кожна стадія складається з низки послідовних технологічних операцій.

Технологічна схема — це графічне зображення сукупності взаємозв'язаних технологічних вузлів, у яких відбуваються хімічні та фізико-механічні процеси по виготовленню готового продукту.

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

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

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).
2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування,

фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;
- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.

— питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Що таке технологічний регламент?
2. Що таке технологічна схема?
3. Що таке промисловий регламент?
4. Що таке матеріальний баланс?
5. Назвати основні положення GMP?

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

1. Перелічити терміни і поняття промислової технології ліків?
2. Дати визначення з яких документів складається нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків?
3. Дати визначення основним положенням GMP.
4. Якісна та кількісна інформація, що вміщується в хімічній формулі та хімічному рівнянні.
5. Дати визначення поняттю промисловий регламент.
6. Скласти матеріальний баланс: .

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Готові лікарські засоби.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 15-20.
2.	Принципи організації промислового виробництва ліків.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 21-25.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

Зміст заняття.

Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно зі стандартами, що містять високі вимоги до забезпечення якості лікарських засобів при їхній розробці, виробництві та контролі. Система видачі торгових ліцензій (marketing authorization) передбачає проходження всіма лікарськими засобами експертизи у компетентному уповноваженому органі, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам щодо безпеки, якості й ефективності. Система ліцензування виробництва (manufacturing authorization) забезпечує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейському ринку, виготовлена лише виробниками, що мають відповідну ліцензію, чия діяльність регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами. Ліцензії на

виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в Європейському Співтоваристві незалежно від того, де реалізується продукція – на території Співтовариства, чи за її межами.

Комісія прийняла дві директиви, що встановлюють принципи та правила належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів. Директива 2003/94/ЕС стосується лікарських засобів для людини, а Директива 91/412/ЕЕС – лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Докладні правила (вимоги), які узгоджуються з принципами цих директив, викладені в настанові з належної виробничої практики, яку використовують для оцінювання заяв на одержання ліцензій на виробництво і на підставі якої інспектують виробників лікарських засобів.

Принципи GMP та детальні правила поширюються на всі процеси, що потребують ліцензування відповідно до статті 40 Директиви 2001/83/ЕС та статті 44 Директиви 2001/82/ЕС, із поправками, внесеними Директивами 2004/27/ЕС та 2004/28/ЕС відповідно. Крім того, вони поширюються на всі серійні виробництва лікарських засобів, зокрема на виробництво в лікарнях і виготовлення лікарських препаратів для клінічних випробувань.

Всі держави ЄС та представники промисловості дійшли згоди, щоб вимоги належної виробничої практики щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії були такими самими як щодо лікарських засобів для людини. Деякі більш докладні правила GMP, специфічні для виробництва лікарських засобів для ветеринарії та імунобіологічних лікарських засобів для ветеринарії, викладено у двох додатках.

Ця Настанова складається із двох частин основних вимог та спеціальних додатків. Частина I містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів. Частина II охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина.

Глави частини I щодо «основних вимог» починаються із принципів, визначених у Директиві 2003/94/ЕС та Директиві 91/412/ЕЕС. У главі 1 «Управління якістю» викладено фундаментальну концепцію забезпечення якості при виробництві лікарських засобів. Згідно з нею в кожній з глав у загальних рисах сформульований принцип, орієнтований на забезпечення того аспекту якості, якому присвячена ця глава, і наведений текст правил, викладених настільки детально, щоб виробники могли зрозуміти їх сутність і додержуватися при реалізації цього принципу.

Частина II була нещодавно створена на основі настанови, розробленої ІСН та опублікованої як документ ІСН Q7a щодо «активних фармацевтичних інгредієнтів», який у 2001 році було включено до Настанови з GMP як Додаток 18 для добровільного застосування. Згідно з переглянutoю статтею 47 та статтею 51 Директиви 2001/83/ЕС та Директиви 2001/82/ЕС відповідно, із змінами та

доповненнями, Комісія приймає та публікує детальні правила до принципів GMP щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Колишній Додаток 18 був замінений новою частиною II Настанови з GMP, яка поширюється на лікарські засоби як для людини, так і для застосування у ветеринарії.

У доповнення до основних принципів і правил належної виробничої практики, викладених у частинах I та II, у настанову включено низку додатків, що містять більш докладні правила для специфічних галузей діяльності. До деяких виробничих процесів необхідно одночасно застосовувати декілька додатків (наприклад: додатки щодо виробництва стерильних лікарських засобів, радіофармацевтичних препаратів і/або біологічних лікарських засобів).

Після додатків наведено словник деяких спеціальних термінів, що використовуються у цій настанові.

Настанова не стосується питань безпеки персоналу, зайнятого у виробництві. Ці питання можуть бути дуже важливими при виробництві певних лікарських засобів, таких, як сильнодіючі, біологічні та радіоактивні. Вони регулюються іншими постановами Співтовариства або національним законодавством.

Настанова передбачає, що власник ліцензії на виробництво систематично включає вимоги торгової ліцензії, що стосуються безпеки, якості та ефективності препаратів, у всі заходи щодо виробництва, контролю і видачі дозволів на випуск.

Виробництво лікарських засобів протягом багатьох років відбувається згідно з правилами належної виробничої практики; виробництво лікарських засобів не регулюється стандартами CEN/ISO. Гармонізовані стандарти CEN/ISO, що прийняті Європейською організацією зі стандартизації, можуть бути використані за розсудом промисловців як інструмент для впровадження систем якості в фармацевтичному секторі. У цьому третьому виданні настанови стандарти CEN/ISO були враховані, проте термінологія цих стандартів не застосовувалась.

Визнано, що існують інші прийнятні методи, які відрізняються від описаних у цій настанові, за допомогою яких можливо дотримуватись принципів забезпечення якості. Настанова не призначена будь-яким чином обмежувати розвиток будь-яких нових концепцій або нових технологій, які пройшли валідацію та гарантують рівень забезпечення якості принаймні еквівалентний встановленому в цій Настанові. Дана настанова буде регулярно переглядатися.

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

НТД має забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно удосконалюватися на основі досягнень науки і техніки і

вчасно переглядатися з метою заміни застарілих показників відповідно до потреб охорони здоров'я населення, оборони країни та експорту.

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

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

1. Технологічні і технічні регламенти.
2. Державна фармакопея (ДФ).
3. Аналітична нормативна документація.
4. Державні стандарти (ГОСТ, ДСТ У).
5. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України (ГСТ У).
6. Технічні умови (ТУ У).
7. Керівний нормативний документ (КД) — інструкції, методичні вказівки тощо.
8. Виробничі технологічні інструкції.

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

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

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

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

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

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

Технологічна операція зображується окремо із зазначенням приналежності до певної стадії. Кожна стадія і операція повинні характеризуватися

найменуванням і позначає їх індексом, що складається з умовного позначення і порядкового номера. Нумерація стадій здійснюється в порядку їх виконання по ходу технологічного процесу, починаючи з надходження та підготовки сировини і закінчуючи відвантаженням готової продукції.

У технологічній схемі користуються наступними позначеннями стадій:

"ВР" - стадії допоміжних робіт

"ТП" - стадії основного технологічного процесу

"ВО" - стадії переробки використовуваних відходів

"ОБО" - стадії знешкодження відходів

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

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

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

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

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

Аналітична нормативна документація (АНД) — фармакопейні статті, документи про методи аналізу, а також інша аналітична документація, яка дозволяє контролювати якість лікарського засобу. АНД є невід'ємною частиною реєстраційних документів — комплекту матеріалів на лікарський засіб, спеціалізована оцінка яких надає змогу зробити висновки про можливість його державної реєстрації, потребу проведення передреєстраційних досліджень або контролю якості зразків лікарського засобу.

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

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

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

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

Матеріальний баланс — співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції (С1), використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції (С2), побічних продуктів (С3), відходів або покидьків (С4) і втрат (С-), тобто співвідношення теоретично можливого і практично отриманого виходу готової продукції. У разі, якщо побічні продукти виробництва відсутні, рівняння матеріального балансу спрощується:

$$C1=C2+C6.$$

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

груп:

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

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

* хімічні, що можливі внаслідок недотримання або неправильного вибору параметрів проведення хімічних реакцій (синтезу).

Матеріальний баланс має велике практичне значення, тому що він зумовлює ступінь досконалості технологічного процесу. Чим повніше він складений, тим детальніше вивченою є технологія даного препарату. Чим менше в балансі різного роду втрат, тим правильніше здійснюється процес виробництва. І навпаки — чим більше в балансі матеріальних втрат, тим менш досконалою вважається технологія цього препарату.

4. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

• А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишневіська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.

- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С.О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.
- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 //

За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.

- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глушенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,

- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

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

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.

- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.
- The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusá, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fr.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 2

Тема: «Вимоги до стерильної продукції. Визначення основних показників якості ампульного скла»

Мета: Вивчити вимоги до стерильної продукції, особливості технології промислового виготовлення стерильної продукції, вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виготовлення стерильної продукції в умовах виробництва. Визначити основні показники якості ампульного скла. Вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виготовлення ін'єкційних та інфузійних розчинів в умовах виробництва»

Основні поняття: *Технологічний регламент* — *Стерильність* - повна відсутність живих мікроорганізмів і їх спор.

Термічна стійкість – здатність скляних виробів не руйнуватись при різких коливаннях температури.

Хімічна стійкість – гарантує збереження лікарських речовин та інших компонентів препарату, визначає властивість скла до вилужнювання.

Механічна міцність – для витримування навантажень при обробці ампул в процесі виробництва, транспортуванні, зберіганні.

Ампульне скло — твердий аморфний прозорий у тій чи іншій ділянці оптичного діапазону (залежно від складу) матеріал, який одержують при застиганні розплаву, що містить склоутворювальні компоненти (оксиди кремнію, бору, алюмінію, фосфору тощо) і оксиди металів (літію, калію, магнію, свинцю тощо).

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

Апирогенність - відсутність у ЛП для парентерального застосування пірогенних речовин, або пірогенів.

Стабілізація - це здатність зберігати властивості, що характеризують якість продукції відповідно до вимог нормативної документації або технологічний процес, спрямований на створення фармацевтичної дисперсної системи, здатної зберігати сталий стан, незважаючи на фізичні, хімічні та біологічні процеси, спрямовані на зміну фазового стану (випаровування, плавлення, сублімація, розшарування, укрупнення частинок тощо), хімічних (реакції гідролізу, окиснення, відновлення, полімеризація, рацемізація тощо) чи біологічних змін під впливом мікробіологічної контамінації.

Механічні включення — один із показників якості стерильних субстанцій, які використовуються для приготування парентеральних і очних ЛП. Механічні включення ін'єкційних, в/в інфузійних і очних розчинів — це побічні рухомі нерозчинні частки, за винятком бульбашок газу, випадково наявних у розчинах.

Ізотонічні розчини – це розчини, які мають осмотичний тиск, рівний осмотичному тиску фізіологічних рідин організму (крові, плазми, лімфи, сльозної рідини та ін.).

Плазмозамінні розчини – розчини, які за складом розчинених речовин, осмотичним тиском, в'язкістю і значенням рН до кров'яної плазми, здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів і не викликати істотних змін фізіологічної рівноваги в організмі.

Ізогідрія – відповідність рН розчину рН крові.

Ізов'язкість – відповідність в'язкості розчину в'язкості крові

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ампули, стерилізатори, дозатор (наприклад, шнековий), ємкість для фасування, приклади пакування.

План:

5. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

6. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання

практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- склад ампульного скла;
- технологія виготовлення ампул;
- основні вимоги якості ампульного скла.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час роботи з ампульним склом;
- давати формулювання основних понять щодо стерильної продукції;
- формулювати та пояснювати технологічну блок-схему виготовлення стерильних ампул;

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
 - банк тестових завдань.
- питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Вимоги до стерильних продуктів.
2. Скло для виготовлення ампул та флаконів, його класи та марки. Основні вимоги та якісні показники ампульного скла. Приготування скляного дроту, способи промивання ампул, дослідження стійкості ампул.
3. Основні вимоги та показники якості ампульного скла.
4. Приготування скляного дроту, методи промивання ампул, дослідження стабільності ампул.
5. Вимоги GMP для виробництва стерильної продукції (підготовка повітряного середовища, персоналу, одягу, обладнання, приміщень).
6. Порядок контролю температурних режимів роботи стерилізаторів

1. Основні принципи належної виробничої практики лікарських засобів (GMP), вимоги до виробництва стерильної продукції.
2. Класифікація чистих приміщень, класи чистоти. Вода для ін'єкцій, вимог, обладнання, контроль.
3. Виробництво ін'єкційних препаратів без та зі стабілізаторами, асептично виготовлених на неводних розчинниках та ін.
4. Способи стабілізації, ізотонування, очищення розчинів, види фільтрів.
5. Способи наповнення ампул, сучасні методи запаювання ампул та визначення їх герметичності.

6. Стерилізація ін'єкційних розчинів, контроль їхньої стерильності. Контролює якість ін'єкційних розчинів.
7. Технологічна схема виробництва; обладнання, що використовується.
8. Методи отримання ін'єкційних розчинів. Апаратура, яка використовується для їх отримання в заводських умовах.
9. Способи наповнення ампул ін'єкційними розчинами.
10. Методу запаювання ампул. Визначення герметичності ампул.
11. Поняття «сорт для ін'єкцій». Додаткове очищення в процесі виробництва ін'єкційних розчинів.
12. Спеціальне очищення ін'єкційних розчинів магнію сульфату, кальцію хлориду, глюкози від хімічних домішок.
13. Методи депірогенізації ін'єкційних розчинів.
14. Стерилізація ін'єкційних розчинів у ампулах, флаконах.
15. Хімічні та фізичні методи стерилізації.
16. Контроль стерильності. Постадійний контроль якості ін'єкційних розчинів.
17. Поняття стабільності лікарських препаратів. Основний принцип стабілізації.
18. Фактори, що впливають на стабільність ін'єкційних розчинів.
19. Стабілізація розчинів солей слабких основ та сильних кислот.
20. Стабілізація розчинів солей сильних основ та слабких кислот.
21. Стабілізація розчинів глюкози для ін'єкцій.
22. Стабілізація розчинів легкоокислювальних речовин.
23. Застосування консервантів.
24. Особливості технології виробництва олійних розчинів для ін'єкцій

1. Загальна характеристика інфузійних розчинів. Використання їх в практичній медицині.
2. Класифікація інфузійних лікарських форм.
3. Вимоги, що пред'являються до інфузійних препаратів.
4. Перспективи розвитку технології виробництва інфузійних лікарських форм.
5. Поняття стабільності лікарських препаратів. Основний принцип стабілізації.
6. Фактори, які впливають на стабільність ін'єкційних розчинів.
7. Хімічні методи стабілізації.
8. Стабілізатори, які використовуються в виробництві ін'єкційних розчинів.
9. Вплив поверхносно-активних речовин на кінетику хімічних реакцій.
10. Фізичні методи стабілізації
11. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги.

7. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками

розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення ампул:

зміст завдань:

1. Методи отримання ін'єкційних розчинів. Апаратура, яка використовується для їх отримання в заводських умовах?
2. Способи наповнення ампул ін'єкційними розчинами?
3. Методу запаювання ампул. Визначення герметичності ампул?
4. Поняття «сорт для ін'єкцій». Додаткове очищення в процесі виробництва ін'єкційних розчинів.
5. Спеціальна очищення ін'єкційних розчинів магнію сульфату, кальцію хлориду, глюкози від хімічних домішок.
6. Методи депірогенізації ін'єкційних розчинів?
7. Стерилізація ін'єкційних розчинів в ампулах, флаконах.
8. Хімічні та фізичні методи стерилізації?
9. Контроль стерильності. Постадійний контроль якості ін'єкційних розчинів.
10. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги.

1. Характеристика інфузійних розчинів, використання.
2. Класифікація та вимоги до інфузійних розчинів.
3. Перспективи розвитку інфузійних розчинів, асортимент вітчизняних та зарубіжних лікарських препаратів.
4. Виготовлення інфузійних розчинів. Контроль їх якості.

1. При якому розрідженні слід наповнювати ампули місткістю 2 мл по 2,15 мл, якщо при розрідженні 400 мм рт.ст. ампула, наповнена водою, важить 4,04 г; при 600 мм рт.ст. - 4,64 г, а порожня - 2,10 г?

2. При перевірці термічної стійкості 1 000 ампул однієї серії 125 виявилися лопнули, чим пояснюється низька міцність ампул і чи можливо її підвищити?

3. Після стерилізації ампул, заповнених свежеполученной очищеною водою, зсув рН води склав 1,2. До якого класу належить дане ампульное скло?

4. При проведенні аналізу скляна ампула, поміщена в полярископ, викликала придатну забарвлення. Як треба вчинити в даному випадку?

5. При виробництві ін'єкційного розчину новокаїну були використані ампули марок АБ-1. Оцініть дії технолога.

6. В ампулі місткістю 10 мл знаходиться 10,7 мл 10% розчину глюкози. Чи відповідає даний обсяг нормативним вимогам? Відповідь обґрунтуйте.
7. В ампулах місткістю 1 мл знаходиться 1,15 мл 20% ін'єкційного розчину камфори в маслі. Чи відповідає даний обсяг нормативним вимогам? Відповідь обґрунтуйте.
8. У виробничому приміщенні ампульного цеху довжиною 4 метри, шириною 6 м і висотою 3,5 м виявлено 6048 мікроорганізмів.

1. Поняття стабільності лікарських препаратів. Основний принцип стабілізації.
2. Фактори, що впливають на стабільність ін'єкційних розчинів.
3. Теорії окислювально-відновних процесів А.Н.Баха і І.О.Енглера.
4. Теорія розгалужених ланцюгів Н. Н. Семеновим.
5. Хімічні методи стабілізації.
6. Стабілізатори, використовувані у виробництві ін'єкційних розчинів.
7. Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних реакцій.
8. Фізичні методи стабілізації.
9. Газовий захист ін'єкційних розчинів.
10. Вплив якості скла на стабільність речовин.
11. Характеристика групи речовин, які потребують хімічної стабілізації.
12. Механізми дії стабілізаторів:
 - 12.1. Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот.
 - 12.2. Стабілізація розчинів солей сильних основ і слабких кислот.
 - 12.3. Стабілізація розчинів глюкози для ін'єкцій.
13. Стабілізація розчинів легко-окисних речовин.
 - 13.1. Механізми дії прямих антиоксидантів.
 - 13.2. Механізми дії непрямих антиоксидантів.
 - 13.3. Використання ВМС для стабілізації ін'єкційних розчинів.
14. Вплив рН і наявності важких металів на швидкість окислювальних реакцій.
15. Методи видалення кисню з розчинників, що використовуються в виготовленні ін'єкційних розчинів.
16. Застосування консервантів.
17. Технологічні прийоми стабілізації ампульних розчинів.

Зміст заняття

Метою виробництва за асептичних умов є збереження стерильності продукту, виготовленого з компонентів, кожний з яких був попередньо простерилізований одним із методів, описаним вище. Це досягається шляхом

використання умов і обладнання, наведеним вище та призначеним для запобігання мікробному забрудненню.

За асептичних умов можуть здійснюватися такі стадії виробничого процесу, як наповнення контейнерів і закупорювання, змішування інгредієнтів з наступним асептичним наповненням і закупорюванням.

Перед випуском кожної серії будь-якого лікарського засобу, простерилізованого методом фільтрації або виготовленого за асептичних умов, треба проводити випробування стерильності на відповідній кількості зразків.

Приготування парентеральних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації. Дотримання всіх умов асептики особливо важливо при виробництві лікарських препаратів для ін'єкцій, що не підлягають тепловій стерилізації в кінцевій упаковці. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчинів із термолабільних речовин (барбамілу, адреналіну гідрохлориду, еуфіліну) або речовин, що мають виражену бактерицидну активність (аміно-зин, дипразин, гексам етил ентетрамін і т. ін.)

Розчини гексаметилентетраміну при звичайній температурі порівняно стійкі і мають бактерицидну дію. При підвищенні ж температури відбувається гідроліз гексаметилентетраміну з утворенням формальдегіду й амоніаку, тому приготування його 40 % -вого розчину проводять в асептичних умовах (клас чистоти А) без теплової стерилізації. Лікарська речовина, використана для приготування ін'єкційного розчину, повинна бути більш високої якості, ніж фармакопейна. Вона не повинна містити амінів, солей амонію і параформу. Якщо немає ґатунку «для ін'єкцій», то гекса метил ентетрамін піддають спеціальному очищенню.

Для одержання стабільних розчинів еуфіліну користуються ґатунком «для ін'єкцій» із підвищеним вмістом етилендіаміну (18—22 % замість 14—18 %). Воду для ін'єкцій, призначену для приготування розчинів еуфіліну, піддають звільненню від вуглекислоти. Ці заходи служать для запобігання гідролізу еуфіліну. 12—24 %-ві розчини еуфіліну для ін'єкцій готують в асептичних умовах, без стабілізаторів, розливають і запаюють ампули в струмені азоту (газовий захист).

Водні розчини аміназину і дипразину легко окиснюються навіть при короткочасній дії світла з утворенням червонозабарвлених продуктів розкладання. Для одержання стабільного препарату додають антиоксиданти і натрію хлорид — для ізотонування розчину. Виготовляють у суворо асептичних умовах без проведення теплової стерилізації.

Важливе значення в технології приготування ін'єкційних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації, відіграє процес фільтрування через бактеріальні фільтри, іри якому мікроорганізми видаляються з розчину, тим

самим забезпечується його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стерильна продукція випускається в спеціальних первинних упаковках (посудинах), виготовлених з скломаси (ампули, флакони) або полімерних матеріалів (флакони, гнучкі контейнери, шприц-ампули).

Посудини для ін'єкційних препаратів підрозділяються на 2 групи:

- одноразові, містять певну кількість препарату, призначені для одноразової ін'єкції;
- багатодозові, що забезпечують можливість багаторазового відбору з посудини певної кількості препарату без порушення стерильності.

Обсяг ін'єкційного лікарського засобу в однодозового контейнера повинен бути достатнім для відбору та введення номінальної дози при використанні звичайного методу введення.

Багатодозові водні ін'єкційні лікарські засоби містять відповідний антимікробний консервант в необхідній концентрації, за винятком препаратів, що мають відповідні антимікробні властивості. При випуску препарату для

парентерального введення в багатодозові контейнер необхідно вказувати міри безпеки за його введення і особливо по зберіганню між відбором доз.

Найбільш розповсюдженим представником одноразової посудини є ампула. Ампули являють собою скляні посудини різної ємності і форми, які складаються з розширеної частини - корпусу (пульки) і капіляра (стебла). У фармацевтичній промисловості найбільш поширеними є ампули ємністю 1, 2, 3, 5 і 10 мл; 20 і 50 мл - характерні для ветеринарії. Капіляри ампул можуть бути рівними або з пережимом. Найбільш раціональним є ампули з пережимом, тому рідина з ампули не може потрапити в капіляр, що важливо при розкритті ампул. Сповіданням 0712.1-98 про зміну ТУ У 480945-005-96 введені нові ампули з кольоровим кільцем зламу.

У нашій країні випускаються ампули шприцевого і вакуумного наповнення з відповідним маркуванням:

Ампули вакуумного наповнення: ВПО - вакуумного наповнення з пережимом відкрита; ВО - вакуумного наповнення без перетискання відкрита;

Ампули шприцевого наповнення: ІІ-В - шприцевого наповнення відкрита; ІІ-С - шприцевого наповнення з розтрубом відкрита;

С - спарена;

Г - для гліцерину

Поряд з літерним позначенням вказується місткість ампул, марка скла і номер нормативно-технічної документації (стандарту). За якістю та розмірами ампули повинні відповідати вимогам ТУ У 480945-005-96 (Додаток Д, рис. 1-5) або ОСТ 64-2-485-85.

Приклад позначення ампули типу ІІ номінальної місткості 1,0 мл форми В без кольорового кільця зламу зі скла марки УСП-1:

Ампула ІІ-1В УСП-1 ТУ У 480945-005-96.

Приклад позначення ампули типу ІІ номінальної місткості 1,0 мл форми В з кольоровим кільцем зламу зі скла марки УСП-1:

Ампула ІІ-1В КІ УСП-1 ТУ У 480945-005-96.

До одноразових посудин відносять шприц-ампулу. Це тюбики із полімерних матеріалів з ін'єкційною голкою, захищеної ковпачком. Вони мають, як правило, спеціальне призначення і в різних країнах різну назву - цитолем, Майола, Ампіньї та ін.

Прикладом багатодозових посудин є флакони для інфузійних розчинів ємністю 50, 100, 250, 500 мл, одержувані зі скла або полімерних матеріалів. Перспективними судинами для інфузійних розчинів є гнучкі контейнери, виготовлені з полівінілхлориду (ПВХ).

Скляні посудини для ін'єкційних розчинів виготовляють з медичного скла, яке являє собою твердий розчин (сплав) силікатів, оксидів металів і деяких солей.

Змінюючи склад компонентів і їх концентрацію, можна отримати скло із заданими властивостями.

Залежно від якісного та кількісного вмісту добавок, а також від отримуваних властивостей, розрізняють 2 класи і кілька марок скла, використовуюваного у виробництві ампул.

З 1996 року в Україні виробляються ампули зі скла медичного марки - УСП-1 (ТУ У 480945-002), відповідного по водостійкості класу 1/121. В ампулах не допускаються внутрішні залишкові включення, що створюють питому різницю ходу променів більш 8 млн "1, відколи, не відмивається забруднення і скляний пил. Ампули УСП-1 повинні бути термічно стійкими і витримувати різницю температур не менше 130 ° С; хімічно стійкими - зміна рН води після обробки ампул в стерилізаторі не повинно перевищувати 0,8.

Допускається виготовляти ампули з інших марок медичного скла, що не погіршують якість продукції. До першого класу відносять марки скла: НС-3, НС-1, до другого - НС-2, АБ-1.

Виробництво ампул здійснюється на скляних заводах з скляних трубок (склодроту) вищеперелічених класів і марок скла. Склодріт являє собою трубки довжиною від 1 до 1,5 метрів з осюливими внутрішніми і зовнішніми діаметрами. Калібрування дрота дуже важливе для отримання ампул, однорідних за розмірами, заданої місткістю і однакових для всієї серії. Якість дрота строго регламентується за наступними показниками: конусність, різностіність, прямолінійність, овальність, зігнутість, відмивання від забруднень.

Крім того, повинні бути відсутні механічні включення, бульбашки повітря і інші дефекти скла.

Після виготовлення і сортування дрот піддають мийці. Відомо кілька способів мийки:

1. Камерний
2. Ультразвуковий
3. Контактно-ультразвуковий

Сушку склодроту здійснюють гарячим профільтрованим повітрям або використовують тунельний метод.

Всі типи ампул виготовляють з склодроту на роторних склоформуєчих автоматах або напівавтоматах різних фірм ІО-8 "ТУНГСПАМ" (Угорщина), "АМБЕГ", "МАТВЕР" (Німеччина). Недоліком такого способу виготовлення ампул є утворення внутрішніх напруг, коли відбувається перерозподіл довжини зв'язків між молекулами складу скла, що може призвести до механічного знищення виробу або появи мікротріщин при несприятливих факторах (висока температура, різка зміна температур, вібрація і т.буд.). Тому після виготовлення здійснюють зняття залишкових напружень з міццю відпалу ампул у спеціальних печах. Процес відпалу полягає в нагріванні ампул або флаконів до температури,

близької до температури розм'якшення скла, витримуванні їх при цій температурі протягом 7-10 хвилин і поступовому охолодженні.

Американською фірмою "Корнінг-ГЛАСС" розроблений новий метод виготовлення ампул без проміжного користування дрота. Процес формувань скляних виробів на цих машинах представляє собою струменево-видувний метод, що забезпечує високу ступінь одномірності розподілу скломаси в стінках готових виробів.

До скла для ампул пред'являються наступні вимоги:

- прозорість - для візуального та оптичного контролю на відсутність механічних включень;

- безбарвність - дозволяє виявляти, крім механічних включень, зміну кольору розчину;

- легкоплавкість - необхідна для якісного запаювання ампул при порівняно невисокій температурі щоб уникнути нагрівання розчину;

- термічна стійкість - здатність скляних виробів не знищуватись при різких коливаннях температури;

- хімічна стійкість, яка гарантує збереження лікарських речовин та інших компонентів препарату, що показує здатність скла до вилуговування;

- механічна міцність - для витримування навантажень при обробці ампул в процесі виробництва, транспортуванні і зберіганні. Ця вимога повинна поєднуватися з необхідною крихкістю для легкого розтину капіляра ампул.

- питома поверхня контакту розчину зі склом, тому що чим більше дана величина, тим більш високою повинна бути хімічна стійкість скла.

Підготовка ампул до наповнення включає наступні операції: розтин капілярів, визначення якості ампул, мийка, сушіння і (або) стерилізація ампул.

Якість ампульного скла і ампул оцінюють за такими параметрами:

1. Водостійкість

2. Лугостійкість

3. Залишкові напруження

4. Термічна стійкість

5. Хімічна стійкість

6. Світлозахисні властивості (для скла СНС-1)

7. Візуальний контроль ампул

8. Радіальне биття стебла ампул щодо корпусу

9. Відхилення від округлості ампул

10. Для ампул вакуумного наповнення проводять визначення глибини розрідження з метою точного наповнення ампул за допомогою вакууму.

11. Для ампул з кольоровим кільцем зламу визначається сила зламу.

У таблиці 1.2 наведені порівняльні характеристики різних марок ампульного скла.

ТАБЛИЦЯ 1.2 порівняльні фізико-хімічні властивості стекл

Показники	УСП-1	НС-1	нс-3	НС-2
Термічна стійкість, °С не менше	170	150	150	145
Температурний коефіцієнт лінійного розширення в інтервалі температур 20-400°С, L • 10 ⁷ град ⁻¹	60-65	68-72	63-67	78-82
Густина, г/см ³	2,4-2,5	2,44-2,46	2,42-2,44	2,44-2,46
Водостійкість. мг Na ₂ O на 1 г скла	0,02-0,062	0,06	0,05	0,15
Стійкість до основ, мг/дм ²	75-140	85	100	85

Радіальне биття стебла ампул щодо осі корпусу і радіальне биття конічних решт щодо осі циліндричної частини ампули типу Г перевіряється за допомогою універсальної стійки типу СТ за ГОСТом 10197 або ТУ 2-034-623, призми перевіркою по ТУ 2-034-439 або ТУ 2-034-812 і індикатора годинникового типу за ГОСТом 577.

Ампулу укладають на призму, підводять наконечник індикатора до капіляри ампули, а для ампул типу Г - до конічного кінця і обертають ампулу на 360 °. Радіальне биття стебла ампул не повинно перевищувати:

- 1,0 мм - для ампул типу ІІІ місткістю 1-2 мл;
- 1,2 мм - для ампул типу ІІІ місткістю 3 мл;
- 1,5 мм - для ампул типу ІІІ місткістю 5, 10, 20 мл;
- 1,5 мм - для ампул типу Г місткістю 0,3 мл;
- 1,7 мм - для ампул типу ВО і С місткістю 1, 2, 3 мл;
- 2,0 мм - для ампул типу ВО і С місткістю 5 мл;
- 2,0 мм - для ампул типу ВПО місткістю 10 мл.

Відхилення від округлості ампул, яке визначається різницею двох взаємно-перпендикулярних діаметрів, не повинно перевищувати граничних відхилень на діаметр.

Дно ампул, крім ампул типу Г, повинно забезпечувати стійкість порожньої ампули з обрізаним стеблом на горизонтальній площині. Допускається увігнутість дна ампул типу ВПО-10 не більше 2,0 мм.

Сила зламу ампул з кольоровим кільцем визначається на установці, схема якої наведена на рис. 1, з наступними характеристиками:

Швидкість випробування - 10 мм / хв; межа вимірювання сили - 200 Н; температура перевіряється ампули - 20 ± 5 ° С.

Залежно від перевіряються ампул виставляється відстань між призмами.

Ампула укладається на призми так, щоб сила діяла під кутом 90 ° до осі ампули в місці розташування кольорового кільця зламу. Дія сили продовжується до відламування стебла ампули. У момент зламу визначається числове значення сили зламу, яке повинно відповідати наступним значенням:

Номінальна вмістимість	Довжина $L = \text{ї} + \text{Б}$, мм	Сила зламу, Н
1	36=18+18	От 30 до 70 включ.
2	36=18 + 18	От 30 до 70 включ.
10	60 = 22 + 38	От 30 до 90 включ.

Кількість ампул з кольоровим кільцем зламу для визначення сили зламу повинно бути не менше 0,01% від партії. Партією вважається кількість ампул одного типу, однієї місткості та марки скла, оформлених одним документом.

Точність вакуумного наповнення залежить від перепаду тисків між розрідженням всередині ампули, створюваним за допомогою апарату, і тиском навколишнього повітря. Атмосферний тиск часто змінюється і ампули одного і того ж номінального обсягу мають неоднакові розміри, тому на хіміко-фармацевтичних заводах складають таблиці необхідної ступеня розрідження залежно від атмосферного тиску, розмірів ампул і необхідного обсягу наповнення.

У тих випадках, коли таких таблиць немає, ампули наповнюють при робочому розрідженні, що дає об'єм наповнення дещо менше і (або) більше від необхідного, і методом інтерполяції розраховують його шукану глибину. При знайденому значенні роблять контрольні наповнення і правильність розрахунків перевіряють по різниці маси ампул з послідуочим переведенням її в обсяг до і після наповнення або здійснюють заміри обсягу за допомогою калібрувального шприца.

Світлозахисні властивості випробовують у ампул, виготовлених із світлозахисного скла шляхом вимірювання світлопропускання в області спектру від 290 до 450 нм.

Методики визначення інших якісних характеристик ампул наведені в лабораторній роботі.

Після визначення якості скла, ампули піддають зовнішньої і внутрішньої мийці. Зовнішнє миття частіше здійснюють методом внутрішньої мийки. Для внутрішньої мийки використовують такі методи: шприцевий, вакуумні (турбовакуумний, вихровий, пароконденсаційний), вібраційний, термічний, ультра-звукові (вібро-ультразвуковий, контактено-ультразвуковий). Після мийки

ампули найкоротшим шляхом і досить швидко, щоб запобігти контамінації, передаються на сушку або стерилізацію в залежності від умов ампульованих. Вимиті, висушені або простерилізовані ампули і флакони передаються на стадію ампульованих.

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

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

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

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

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

Поряд із перевагами парентеральний шлях уведення має і деякі вади:

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

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

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

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

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

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

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

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

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів — це тверді стерильні речовини, розміщені в стерильній контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони повинні швидко утворювати або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну

суспензію. Після розчинення або суспендування мають відповідати вимогам, висунутим до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

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

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

Виготовлення розчинів для ін'єкцій проводять у спеціальних приміщеннях А або С класу чистоти з дотриманням усіх правил асептики. Приготування водних або нев'язких розчинів для ін'єкцій проводять масо об'ємним методом, із використанням реакторів, що герметично закриваються і оснащені оболонкою і перемішувальним пристроєм. У тих випадках, коли густина розчинника значно відрізняється від густини води, використовують масовий метод, при якому і лікарську речовину, і розчинник беруть за масою. Розчинення повільно- або важкорозчинних лікарських речовин проводять при нагріванні і перемішуванні.

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

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

Ізотонічні концентрації лікарських речовин у розчинах можна розрахувати такими методами:

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

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

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

Процеси, що відбуваються в препаратах, можна умовно класифікувати на фізичні, хімічні й біологічні. Умовність полягає в їхньому взаємозв'язку: хімічні перетворення можуть стати причиною зміни фізичних властивостей, у той час як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

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

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

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

Прямі антиоксиданти:

1) Речовини, що перешкоджають утворенню активних радикалів з гідропероксидів: Феноли, нафтоли, ароматичні аміни, Молекулярний йод
непрямі антиоксиданти; багатоосновні карбонові кислоти; оксикислоти (лимонна, саліцилова, виннокаменнаідр.); етилендіамінтетраоцтова кислота (трилон Б); кальцієва соль трилона Б (тетацин); унітіол; амінокислоти, тіомочевина та ін.

Стабілізація речовин: апоморфіну гідрохлорид, кислота аскорб, аміносаліцилат натрію, стрептоцид, етазол натрію стабілізатор анальгін, натрію сульфат; вікасол натрію саліцилат, аскорб стабілізатор: натрію мета бісульфіт; новокаїнамід стабілізатор: натрію бісульфіт; вікасол дикаїн новокаїн стрептоцид - стабіліз: натрію тіосульфат; Стабіль. речовина: тіаміну бромід тіаміну хлорид стаб: унітіол; апоморфіну гідро хлорид- стаб: цистеїн

Вибір консерванту визначається складом Лікарського препарату; рН середовища; режимом

Вимоги: фармакологічний індиферент на виконання (відсутностей загальнотоксичних та дратівливих дій)

Широкий спектр антимікробних актів при низьких кінцях.

Хороша розчинність у дисперсійній середовищі

Хімічно інерент до ЛЗ, упаковки та допоміжних матеріалів

Стабіль в широкому інтервалі рН і температур протягом терміну год

Відсутні впливи на органолептику

Підтримувати стерильності

відсутності здатності до вироблення резистентності мікроорганізмів

Застосування препарату. ЛЗ для внутрішньопорожнинних, внутрішньоочних та д/спинномозкових рідин а також при разовій дозі більше 15 мл не повинні містити консервантів.

Характеристика консервантів за видом впливу на мікроорганізми:

1 Бактеріостатичний Ніпагін Ніпазол Бутабен Бензойна та сорбінова кислоти

Хлорбутанолгідрат Мертіолат Цефіран Цефірол Фенілетилловий спирт

2 Бактерицидної дії Фенол Трикрезол Крезол Хлоркрезол

Хімічна класифікація

1 Неорганічні – срібна вода 1-10 мг/л

2 Органічні спирти: етиловий фенілетилловий 0.3-0.5% бензиловий 2%

Феноли фенол 0.253-0.3% хлоркрезол 0,05-0,1%

Складні ефіри п-гідроксибензойної к-ти (ніпагін ніпазол) до 0,5%

Органічні к-ти бензойна сорбінова).0,1-0,2%

Ефірні олії лаврове лавандове анісове рожеве лимонне

Солі четвертинних амонієвих основ бензалконію хлорид

диметилдодецилбензиламмоній 0,01%

Металоорганічний мертіолат 0.005%

0.02% 0,1% солі фенілртуті ацетат або нітрат до 0,2% та 0.001-0.004%

Інфузійні лікарські форми. Інфузійні препарати — найскладніша група парентеральних лікарських форм. До них належать так звані фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів, не викликаючи істотних зрушень фізіологічної рівноваги в організмі. Розчини, які за своїми властивостями максимально близькі до плазми людської крові, називаються кровозамінними рідинами. При різних патологічних станах, що супроводжуються втратою крові, шоком, порушенням водно-електролітного і кислотно-лужного стану організму, виникає необхідність введення в кров'яне русло значних об'ємів інфузійних розчинів. В основі інфузійної терапії лежать тривале парентеральне введення в організм значних

об'ємів лікарських засобів, що являють собою стерильні апірогенні водні розчини або емульсії, звичайно ізотонічні плазмі крові, виявляючи вибірковість і поліфункціональну дію на організм. Залежно від виконуваної функції при введенні в організм інфузійні розчини підрозділяють на шість груп:

1. Гемодинамічні, або протишоккові препарати. Призначені для лікування шоку різного походження, заповнення об'єму крові, що циркулює, і відновлення порушень гемодинаміки. До цієї групи належать: поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, рео-глюмак та ін. Часто до протишоккових розчинів додають етанол, броміди, барбітурати, наркотичні речовини, що нормалізують порушення і гальмування центральної нервової системи; глюкозу, яка активує окисно-відновні процеси організму.

2. Деаінтоксикаційні розчини. Багато захворювань і патологічних станів супроводжуються інтоксикацією організму (інфекційні захворювання, великі опіки, ниркова і печінкова недостатність, отруєння різними токсичними речовинами та ін.). Для їх лікування необхідні цілеспрямовані дезінтоксикаційні розчини, компоненти яких повинні зв'язуватися з токсинами і швидко виводитися з організму. До таких сполук належать полівінілпіро-лідон, спирт полівініловий, гемодез, полідез неогемодез, глюко-неодез, ентеродез та ін.

3. Регулятори, водно-сольового балансу і кислотно-основної рівноваги. Такі розчини здійснюють корекцію складу крові при зневодженні, викликаному діареєю, при набряках мозку, токсикозах тощо. До них належать сольові ін'єкційні 0,9 % і 10 % -ві розчини натрію хлориду, розчини Рінгера і Рінгер—Локка, рідина Петрова, 4,5—8,4 %-ві розчини натрію гідрокарбонату, 0,3—0,6 % - вий розчин калію хлориду та ін.

4. Препарати для парентерального годування. Вони служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин, особливо після операційних втручань, при коматозних станах хворого, коли він не може споживати їжу природним шляхом і т. д. Представниками цієї групи є розчин глюкози 40 %-вий, гідролізат казеїну, амінопептид, амі-нокровин, фібриносол, ліпостабіл, ліпідин, ліпофундин, інтроліпід, амінофосфатид та ін.

5. Розчини з функцією переносу кисню. Вони призначені для відновлення дихальної функції крові, до них належать перфторовуглецеві сполуки. Ця група інфузійних препаратів знаходиться в стадії ізвивчення і розвитку.

6. Розчини комплексної дії, або поліфункціональні. Ці препарати, що мають широкий діапазон дії, можуть комбінувати кілька вище перелічених функцій.

Крім загальних вимог, пред'явлених до розчинів (стерильність, стабільність, відсутність механічних включень), до плазмозамінних препаратів висувають і специфічні вимоги. При введенні в кров'яне русло інфузійні розчини мають виконувати своє функціональне

призначення, при цьому повністю виводитися з організму, не кумулюючись. Вони не повинні ушкоджувати тканини і не порушувати функції окремих органів. У зв'язку з великими об'ємами, що вводяться, кровозамінні препарати не повинні бути токсичними, не викликати сенсibiliзацію організму три повторних уведеннях, не подразнювати судинну стінку і не викликати емболію. Їх фізико-хімічні властивості мають бути стабільними. Багато інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічними, ізоіонічними, ізогідричними. Їхня в'язкість, має відповідати в'язкості плазми крові.

Ізотонічність — здатність розчинів мати осмотичний тиск, рівний осмотичному тискові рідин організму (плазми крові, слізної рідини, лімфи і т. д.).

Ізоіонічність — властивість ін'єкційних розчинів містити певні іони в співвідношенні і кількостях, типових для сироватки крові. Тому до складу інфузійних розчинів входять іони K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} ін. Нині виготовляються плазмозамінні розчини в що мають у своєму складі до 40 мікроелементів, які виконують важливу фізіологічну роль.

Важливою вимогою, що пред'являються до ін'єкційних розчинів, є їх стабільність протягом певного часу зберігання. Стабільність препарату - це здатність лікарської речовини зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом часу, передбаченого НТД.

Деякі лікарські речовини нестійкі при виробництві або зберіганні, не витримують умов теплової стерилізації і т.д. і можуть піддаватися різним хімічним перетворенням в розчині. При цьому протікають такі хімічні реакції, як гідроліз, окислювально-відновні і фотохімічні процеси, ізомеризація і т.д. Різні реакції ініціюються під впливом світла, кисню повітря, підвищеної температури при стерилізації, зміни значення рН розчину, хімічних домішок у вихідній сировині і виділення каталізаторів за рахунок вилуговування скла.

Стабільність ін'єкційних розчинів, в першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і лікарських речовин, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності у воді і розчинах кисню, рН розчинів, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов виробництва і зберігання препаратів і т.д.

Механізм окислювально-відновного процесу розкритий в перекісній теорії А.Н.Баха і І.О.Енглера і теорії розгалужених ланцюгів Н. Н. Семеновим.

Стабілізацію розчинів проводять фізичними і хімічними методами. До фізичних методів відносяться: роздільне ампульних лікарської речовини і розчинника, підбір ампул з хімічно стійкого матеріалу, покриття внутрішньої поверхні ампул спеціальними плівками, заміні скла на полімер, дотримання принципу газового захисту.

Хімічні методи засновані на додаванні стабілізаторів або антиоксидантів. Стабілізатори можуть уповільнювати або усувати небажану тільні хімічні

реакції, створювати певне значення рН розчинів, підвищувати розчинність лікарських речовин або утримувати по-останню в підвішеному стані. Вибір стабілізатора, в першу чергу, залежить від природи лікарських речовин.

Незважаючи на різноманіття і надзвичайну складність процесів, що відбуваються в розчинах, лікарські речовини, що вимагають стабілізації, можна умовно розділити на три групи:

1) Розчини солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами (солі алкалоїдів, солі азотистих і синтетичних азотистих підстав та ін.),

2) Розчини солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами (натрію тіосульфат, теофілін, кофеїн-бензоат натрію та ін.),

3) Розчини легко-окисних речовин (аскорбінова кислота та ін.)

Для стабілізації речовин першої групи використовують 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти, для речовин другої групи - 0,1 М розчин гідроксиду натрію або гідрокарбонату натрію.

З метою стабілізації розчинів легко-окисних речовин використовують прямі і непрямі антиоксиданти.

Прямі антиоксиданти мають більш високою здатністю до окислення, пов'язуючи кисень, тим самим запобігають небажані процеси в розчинах. Непрямі антиоксиданти або негативні каталізатори - речовини, що утворюють комплексні сполуки з іонами важких металів, які інгібують окислювально-відновні процеси.

Можливість окислення лікарських речовин знижується зі зменшенням концентрації кисню в розчиннику і над розчином. Тому розчинники, використовувані для приготування ін'єкційних розчинів, повинні бути звільнені від кисню шляхом кип'ятіння, насичених вуглецю діоксидом або азотом та іншими методами. В умовах промислового виробництва ін'єкційних розчинів початкове зв'язування кисню в розчиннику нераціонально, тому на після-дмуть технологічних стадіях виробництва розчинів в ампулах про-виходить знову його насичення. Тому більш доцільно видаляти його безпосередньо перед заповненням ампул. Одним із способів видалення кисню і стабілізації деяких ін'єкційних розчинів є газовий захист.

Ще одним методом стабілізації легко окисних речовин може бути використання високомолекулярних або поверхнево-активних речовин (пропіленгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою та ін.). Застосування консервантів також сприяє підвищенню стабільності багатьох препаратів в ампулах.

Розчини цілого ряду нестійких речовин не можуть придбати необхідний стійкість при використанні якоїсь однієї форми стабілізації. У цьому випадку

необхідно використовувати поєднання стабілізуючих факторів комбінованого захисту.

У кожному конкретному випадку використання стабілізуючих речовин вимагає ретельного вивчення при введенні їх до складу ін'єкційних розчинів.

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

Вразливість очних тканин, велика кількість захворювань органів зору людини (абсцеси повіки та очної ямки, аніома, блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших захворювань) зумовили необхідність створення і постійного вдосконалювання препаратів, які застосовують в офтальмологічній практиці.

Не менш важливим є завдання створення простої, зручної, естетичної, інформативної та економічно-рентабельної упаковки очних лікарських засобів, яка дозволить упродовж тривалого часу зберігати їх у стерильному б хімічно незмінному стані, а в момент використання забезпечувати швидкість і простоту введення.

- рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Підготовка скляних ампул.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 475-477.
2.	Підготовка скляних флаконів і закупорювальних засобів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 475-477.

3.	Полімерні матеріали для пакування парентеральних лікарських засобів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 21-25.
4.	Вимоги до вихідних речовин та розчинників	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 481 – 494.
5.	Приготування парентеральних розчинів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 495 – 512.
6.	Фільтрація парентеральних розчинів	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 513 – 534.
7.	Методи стерилізації парентеральних розчинів	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 535 – 566.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

1. Скласти робочий пропис для отримання 1000 ампул по 1мл 20% розчину натрію кофеїн-бензоату (ρ 20% 1,073, $K_{30}=0,65$, $K_{расх}=1,2$).
2. Скласти робочий пропис для отримання 1000 ампул по 10мл 40% розчину глюкози ($K_{30}=0,69$ при вологості 10%, $40\%=1,1498$, $K_{расх}=1,1$).
3. Скласти робочий пропис для отримання 20 ампул по 1мл 20% розчину камфори в маслі ($20\%=0,926$).
4. Приготовлено 250 мл розчину кофеїн-бензоату натрію. Аналіз показав, що

розчин містить 21% препарату. Скільки потрібно води для отримання 20% розчину?

5. Приготовлено 250 мл розчину кофеїн-бензоату натрію. Аналіз показав, що розчин містить 19% препарату. Скільки необхідно додати кофеїн-бензоату натрію одержання 20% розчину?

6. Скласти матеріальний баланс виготовлення 1000 ампул еуфіліну 2,4%. Витратний коефіцієнт – 1,12.

Завдання № 1. Приготування розчину новокаїну 0,25% або 0,5% для ін'єкцій в ампулах по 2 мл

(solutio novocaini 0,25% aut 0,5% pro injectionibus)

склад: (ДФ Х, ст.468)

Новокаїн 2,5 або 5,0 г (ФС 42-2709-90)

Розчин соляної кислоти 0,1 н до рН 3,8 - 4,5 (ГОСТ 3118-77)

Вода для ін'єкцій до 1 л (ФС 42-2620-89)

Опис. Прозора безбарвна рідина. РН розчину зміст новокаїну в 1 мл розчину відповідно повинно бути 0,00235 - 0,00265 г або 0,00485 - 0,00515 р

Приготування:

Завдання №2. Приготування розчину натрію

Кофеїну-бензоат 10% або 20% для ін'єкцій в ампулах по 2 мл (solutio coffeini-natrii benzoatis 10% aut 20% pro injectionibus)

Склад: (ГФ Х, ст.174)

Кофеїн-бензоат натрію 100,0 г або 200,0 г

Розчину гідроксиду натрію 0,1 н 4 мл

Води для ін'єкцій до 1 л

Опис. Безбарвна, прозора рідина, рН розчину повинен бути 6,8 - 8,5.

Вміст кофеїну-бензоату натрію в 1 мл розчину повинен бути 0,097 - 0,103 або 0,194 - 0,206 м

Приготування.

8. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

• А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

• Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С.О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.
- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 //

За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.

- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глушенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,

- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

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

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.

- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

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

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fr.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 3

Тема: «Промислове виробництво очних, вушних та назальних лікарських форм»

Мета: вивчити особливості технології промислового виробництва очних, вушних та назальних лікарських форм, вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виготовлення очних, вушних та назальних лікарських форм в умовах виробництва

Основні поняття: *Стерильність* – повна відсутність живих мікроорганізмів і їх спор.

Ізотонічні розчини – це розчини, які мають осмотичний тиск, рівний осмотичному тиску фізіологічних рідин організму (крові, плазми, лімфи та ін.).
Ізоіонічність - властивість ін'єкційних розчинів містити певні іони в співвідношенні і кількостях, типових для сироватки крові.

Пролонгування – продовження терміну дії ліків після їх одноразового застосування або збільшення концентрації АФІ в організмі впродовж значного терміну.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ємкість для фасування.

План:

9. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

10. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології виробництва очних, вушних і назальних лікарських форм;
- основні поняття технології промислового виготовлення очних, вушних і назальних лікарських форм;
- основні вимоги до процесу промислового виготовлення очних, вушних і назальних лікарських форм.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
 - банк тестових завдань.
- питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Основні характеристики очних, вушних та назальних лікарських форм.
2. Методи їх виготовлення, обладнання, яке використовується.
3. Фізико-хімічні та біологічні особливості створення, пролонгації. Контроль якості.
4. Технологічні схеми виробництва очних, вушних та назальних лікарських препаратів.
5. Вимоги, що пред'являються до очних лікарських форм.
6. Загальна технологічна схема виробництва очних крапель.
7. Загальна характеристика очних лікарських плівок. Допоміжні речовини,

що використовуються у виробництві ГЛП.

8. Види упаковок очних крапель, їх переваги та недоліки?

Зміст заняття

11. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

1. Створення асептичних умов при виробництві очних лікарських форм.
2. Способи стабілізації малостійких лікарських форм.
3. Сучасна класифікація очних лікарських форм.
4. Вимоги, що пред'являються до очних лікарських форм.
5. Загальна технологічна схема виробництва очних крапель.
6. Загальна характеристика очних лікарських плівок. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві ГЛП.
7. Види упаковок очних крапель, їх переваги та недоліки.
8. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги.

Зміст заняття

Метою провадження у асептичних умов є збереження стерильності продукту, виготовленого з компонентів, кожен з яких був попередньо простерилізований одним з методів, описаних вище. Це досягається шляхом використання умов і обладнання, наведених вище і призначених для запобігання мікробного забруднення.

За асептичних умов можуть здійснювати такі стадії виробничого процесу, як наповнення контейнерів і закупорювання, змішування інгредієнтів з наступним асептичним наповненням і укупою.

Перед випуском кожної серії будь-якого лікарського засобу, простерилізованого методом фільтрації або виготовленого в асептичних умовах, треба проводити випробування стерильності на відповідній кількості зразків.

Крім загальних вимог, що пред'являються до очних, вушних і назальних лікарських форм таких як: апірогенність, стерильність, стабільність, відсутність механічних включень, в них висувають і специфічні вимоги. Вони НЕ повинні пошкоджувати тканини і НЕ порушувати функції зору, вуха, дихальних шляхів. Ці препарати НЕ повинні бути токсичними, а не викликають сенсibiliзацію організму при повторних у віданнях, а не дратувати судинну стінку і НЕ викликати емболію. їх фізико-хімічні властивості мають бути стабільними.

Багато препаратів для очей, носа і вуха обов'язки обов'язково повинні бути ізотонічними, ізоіонічними, ізогідрічними.

Ізотонічність - здатність розчині в матір осмотичний тиск, що дорівнює осмотичного тиску рідин організму (плазми крові, слізної рідини, лімфи і т. Д.).

Ізоіонічність - властивість ін'єкційних розчинів містити певні іони в співвідношенні і кількостях, типових для сироватки крові. Тому до складу інфузійних розчинів входять іони K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ Cl^- , SO_4^{2-} , рота ін. Зараз виготовляються плазмозамещающие розчини в що мають в своєму складі до 40 мікроелементів, які виконують важливу фізіологічну роль.

Важливою вимогою, що пред'являються до очних, вушних і назальний лікарських форм, є їх стабільність протягом певного часу зберігання. Стабільність препарату - це здатність лікарської речовини охороняти фізико-хімічні властивості і фармакологічне активність протягом часу, передбаченого НТД.

Серед різноманітних асортименту лікарських засобів, які використовує сучасна наукова медицина, лікарські форми для очей займають особливе місце, а їх виробництво є предметом окремого розділу фармацевтичної технології. Це пояснюється як унікальними особливостями органу зору людини (своєрідність будови і властивостей), так і специфічними механізмами всмоктування, розподілу і взаємодії лікарських речовин з різними тканинами і рідинами очі.

Уразливість очних тканин, велика кількість захворювань органів зору людини (абсцесів повіки і очної ямки, аніома, блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших захворювань) зумовили необхідність створення і постійного вдосконалення препаратів, які застосовують в офтальмологічній практиці.

НЕ менш важливим є завдання созлання простою, зручною, естетичної, інформативної і економічно рентабельною упаковки очних лікарських засобів, яка дозволить протягом тривалого часу зберігати їх в стерильному і хімічно незмінному стані, а в момент використання забезпечувати швидкість і п'ростоту введення.

Офтальмологічні лікарські препарати випускаються в рідких (краплі, ін'єкційні розчини, примочки), м'яких (мазі, суспензії, емульсії), твердих (вставки, присипки, тритураційні таблетки, олівці) та інших лікарських формах.

До цих лікарських форм висувуються такі ж вимоги, як і до ін'єкційних розчинів. Вони повинні бути максимально позбавлених від мехапічних і мікробних забруднень, мати точну концентрацію діючих речовин, бути ізотонічними, стерильними і стабільними, а в окремих випадках мати пролонговану дію і буферні властивості.

Виготовлення очних лікарських засобів здійснюють в асептичних умовах, це обумовлено тим, що вони наносяться на кон'юнктиви хворого очі. За нормою слізна рідина містить лізоцим, що володіє здатністю до лізису мікроорганізм,

які потрапили на кон'юнктиву, однак при очних захворюваннях вміст лізоциму (муромідаза) в слізній рідині знижується, і очей стає недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів. З огляду на це, умови проведення технологічного процесу виробництва і всі підготовчі операції повні бути такими ж, як і під час по ефективності стерильних лікарських форм.

Серед офтальмологічних лікарських форм найбільшу питому вагу мають очні краплі і мазі.

Очні краплі є найпростішими за формою введення діючих речовин, профілактиці та лікуванні багатьох захворювань очей.

Як розчинники для очних крапель використовують воду для ін. Ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикове, мигдальне та ін.).

Необхідною умовою для промислового виробництва очних крапель стабільність, оскільки серійне виробництво вимагає досить тривалих термінів придатності очних крапель. Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, регулятори рН, буферні системи, антиоксиданти.

Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інстиляції викликає ють ді дискомфортом і погано переносяться хворими, тому очні краплі вимагають Ізота - ня. Крім изотоничности, значення рН розчинів повинно мати межі 3,5-8,5.

Біологічна доступність офтальмологічних фармацевтичних препаратів в значній мірі покладає під від часу контакту діючої речовини з тканинами в проласті передрогівки очей. Збільшення часу дії (продлонгація) діючих речовин зменшити дозу і частоту інстиляцій, нерідко уникнути побічної дії.

Перспективними розчинниками для отримання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів, є розчини метилцелюлози, 25% розчин ПЕГ -400, 0,1-0,3% розчини мікробного полісахариду - аубазидану.

Вибір способу термічної стерилізації очних крапель залежить від ступеня стійкості діючих речовин в розчинах під час нагрівання. Найчастіше стерилізацію проводять парою під вигодою для розчинів термолабільних речовин - методом тиндалізації або стерильної фільтрації.

Найчастіше для фасування очних крапель використовують тубик - крапельницю.

У ські мазі призначаються для змазування шкіри і країв повік або для закладки мазі за нижню повіку в Кон'юнктив очної мішок.

Технологія виготовлення очних мазей здійснюється за стадіями та операціями, характерними для виробництва звичайних мазей. Однак існують свої особливості. Діючі речовини, а не розчинні в мазевій основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм. Мазева основа НЕ повинна мати сторонніх включень і домішок, бути нейтральною, стерильною і має легко розподілятися на слизовій оболонці ока. рН мазі повинна відповідати рН слізній рідині, інакше виникає слезотеча і швидке вимивання діючої речовини.

КЛАСИФІКАЦІЯ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ І ВИМОГИ ДО НИХ

Згідно з визначення Державної фармакопеї України очні лікарські засоби - це стерильні рідкі, або тверді препарати, які, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кін 'юнктиви або для введення в кон'юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифікують таким чином:

- очні краплі ;
- очні примочки;
- очні м 'які лікарські середовищ б;
- очні вставки.

Крім того, в них також відносяться:

- офтальмологічні ін ін'єкції:
 - а) субкон'юнктивально, які вводять в кон'юнктивальній мішок, звідки лікарська речовина дифундує через склеру в очі;
 - б) ретробульбарні, які вводять за очне яблуко;
- очні спреї;
- мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки;
- рідини для обробки контактних лінз - стерильні, зволожуючі та дезінфікуючі водні розчини для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контак них стекл офтальмологічних приладів, які використовуються для досліджень очі.

На сьогоднішній день вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних: країн, Державна фармакопея України НЕ роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парантеральний препаратами. І ті й інші повинні бути максимально звільнені від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей повинні бути: стерильними, стабільними, ізотонічними (осмомолярними або осмоляльністю), містити точне дозування лікарської речовини, а не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію, зручні в застосуванні.

Особливо зростає роль асептичних умов при виго лення очних лікарських засобів, що НЕ підлягають термічній обробці (стерилізації), а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, емульсії, суспензії і т.п.). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції та коалесценції. Дотримання правил асептики - єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці це досягається завдяки тому, що термолабільни речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованих розчинниках або в основі для приготування в стерильному посуді, додаючи за потребою консерванти і стабілізатори. Для забезпечення стерильності деякі розчини

фільтрують через фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних блоках, модулях, боксах, де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

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

Пролонгування дії лікарських речовин має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Вимоги, що пред'являють до препаратів пролонгованої дії, полягають в тому, що оптимальний рівень лікарської речовини в них має забезпечуватися протягом зазначеного часу, його концентрації НЕ повинна зазнавати значних коливань в міру вивільнення з лікарської форми, а прийоми, які використовуються для отримання ефекту пролонгації, мають бути економічними і НЕ впливати негативно на організм. Серед способів пролонгування виділяють: використання в 'вузьких розчинників, додавання до складу біорозчинним полімерних речовин в розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

Для збільшення тривалості дії лікарських речовин в очних краплях намагалися замінити воду різними маслами: стерильним риб'ячим жиром, рафінованою олією соняшnikовою, одна до значного поширення ці розчинники з різних причин НЕ отримали. Останнім часом для заміни води були запропоновані біорозчинним полімерні матеріали синтетичного походження, використання яких для депонування лікарських речовин знімає шкідливі наслідки, це пов'язано з негативною дією полімерних виробів на організм. У той же час дослідження біодеструкції цих полімерів в організмі і в змодельованих середовищах є необхідним етапом на шляху вдосконалення старих і створення нових матеріалів, які здатні руйнуватися під впливом факторів зовнішнього середовища.

Альтернативною формою пролонгованих препаратів для очей є очні вставки.

До очних лікарських форм (ГЛФ) відносяться рідкі (краплі, примочки), м'які (мазі, суспензії, емульсії), тверді (плівки, присипки, тритураційні таблетки, олівці) та інші форми. В офтальмологічній практиці їх використовують з різними лікарськими речовинами для профілактичних, терапевтичних та діагностичних цілей.

Лікарські препарати для очей повинні містити точне дозування лікарського речовин і, бути стабільними, стерильними, а не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, а деякі з них бути ізотонічними і мати пролонговану дію.

Необхідність виготовлення їх в асептичних умовах обумовлена тим, що вони наносяться на кон'юнктиви хворого очі. У нормі слізна рідина містить лізоцим, що володіє здатністю лизировать мікроорганізми, що потрапили на кон'юнктиву. Однак при очних захворюваннях вміст лізоциму (міромідаза) в слізної рідини знижується і очі виявляється недостатньо захищені від дії мікроорганізмів. У зв'язку з цим, умови проведення технологічного процесу виробництва ГЛФ і всі підготовчі операції повинні бути такими ж як і при виробництві інших стерильних лікарських форм.

Очні лікарські препарати заводського виробництва виготовляють у формі крапель, мазей і плівок по номенклатурі часто зустрічаються екстемпоральних прописів.

Краплі очні (*Guttae ophthalmicae*) - є водними і масляні розчини або найтонші суспензії лікарських речовин.

Як розчинники для очних крапель використовують воду для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикове, мигдальне та ін.).

Необхідною умовою для промислового виробництва очних крапель є стабільність, тому багатосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності очних крапель були досить тривалими.

Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, речовини, що регулюють рН середовища, буферні системи, антиоксиданти.

Деякі нестійкі препарати можуть випускатися у вигляді сухої речовини або тритураційних таблеток в флаконах, які розчиняють у воді для ін'єкцій або іншому стерильному розчиннику перед вживанні.

Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інстиляції вгортають викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі вимагають ізотонування. Крім изотоничности має значення рН розчинів, яке повинно знаходитися в межах рН рівному 4,5-9,0.

Біологічна доступність ГЛФ в значній мірі залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в передроговічній області очей. Збільшення тривалості дії (продлонгації) лікарських речовин дозволяє зменшити дозу і частоту прийому лікарського засобу, нерідко уникнути побічної дії.

З метою продовження дії лікарських речовин в очних краплях застосовують натуральні масла і синтетичні полімери. Перспективними розчинниками для отримання очних крапель з пролонгованою дією, що збільшують біологічну доступність препаратів є метилцелюлоза, 25% розчин ПЕГ -400, 0,1-0,3% розчини мікробного полісахариду - аубазидана.

Після розчинення і стабілізації лікарської речовини здійснюється фільтрації розчину через стерильний фільтр.

Вибір способу термічної стерилізації очних крапель визначається ступенем стійкості лікарських речовин в розчинах при нагріванні. Найбільш часто

стерилізацію проводять парою під тиском, для розчинів термолабільних речовин застосовують метод тиндалізація або стерильного фільтрування.

Очні мазі (Unguentae ophthalmica) призначають для змазування шкіри і країв повік або для закладки мазі під нижню повіку в кон'юнктивальний мішок.

Технологія отримання очних мазей здійснюється по стадіях і операціях, характерним для виробництва звичайних мазей. Однак існують свої особливості.

Лікарські речовини, нерозчинні в маzewой основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм. Мазева основа НЕ повинна мати сторонніх включень і домішок, бути нейтральною, стерильною і легко розподілятися на слизовій оболонці ока. рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, інакше виникає сльозотеча і швидке вимивання лікарської речовини.

Очні плівки (Membranulae ophthalmicae) являє собою механічно міцні і тверді пластинки овальної форми з рівними краями і плоскими поверхнями завдовжки 6-9 мм, шириною 3-4,5 мм, товщиною 0,35 мм, середньою масою 0,015 г, що готуються з біорозчинність нетоксичних полімерів з лікарськими речовинами для введення в кон'юнктивальний порожнину ока.

В офтальмології очні лікарські плівки (ГЛП) використовують з метою заміни частих інстиляцій водних очних крапель і пролонговану дію лікарських речовин за рахунок подовження часу контакту.

Розчинність очних плівок з різними лікарськими речовинами визначається складом основи і може становити 35-90 хвилин. Як плівкоутворюючих образователями використовують водні розчини похідних МЦ, ПВС, поліакриламиду.

При виробництві ГЛП контролюють такі фізико-хімічні властивості: блиск, цілісність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність і адгезію.

ГЛП фасують в пластикові пенали або блістері з ПВХ плівки і алюмінієвої фольги. Упаковки укладають в картонні коробки по 20-100 штук і стерилізують гамма-променями інтегральної дозою опромінення 20 кГр або окисом етилену.

Таким чином, ГЛП дозволили розширити можливість застосування антиглаукомікозних і противірусних засобів, спростити методику лікування, підвищити терапевтичну ефективність в порівнянні з краплями і мазями.

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4

1.	Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 567-577.
2.	Очні примочки	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 578.
3.	Очні спреї	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 578.
4.	Очні м'які лікарські засоби	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 579-581.
5.	Контроль якості очних лікарських форм	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 587-588.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

1. На які групи і за якими ознаками класифікують очні ЛФ?
2. Які вимоги пред'являє ДФУ до очних ЛФ?
3. З якою метою і якими способами проводиться ізотонування очних ЛФ?
4. Що являє собою ізогідричність інфузійних розчинів і які способи її досягнення є найбільш розповсюдженими?
5. Яке значення мають ізоіонічність і в'язкість інфузійних розчинів?
6. Які основні стадії включає процес виробництва очних розчинів?

7. Охарактеризуйте концентрати, порошки та ліофілізовані лікарські форми для внутрішньовенних інфузій.
8. На які групи і за якими ознаками класифікують очні лікарські препарати?
9. Які вимоги пред'являє ДФУ до очних лікарських препаратів?
10. Які допоміжні речовини використовують для їх виробництва?
11. У чому полягає особливість виробництва очних крапель за технологією «Боттлпак»?
12. За якими параметрами контролюють якість очних лікарських препаратів?

12. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишнеvsька, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.

- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.

- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С..О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.

- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.

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

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

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

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

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,
 - С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.
 - Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskia // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
 - Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневіська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.
- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.
- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.
- The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fr.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 4

Тема: «Виробництво настоек. Спиртометрія»

Мета: ознайомитися з термінологією у виробництві настоянок, Вміти готувати настоянки методом мацерації і оцінювати їх якість відповідно до вимог

нормативно-технічної документації, а також з правилами їх упаковки та маркування

Настоянки (Tincturae) являють собою пофарбовані рідкі спиртові або водно-спиртової вилучення з лікарської рослинної сировини, що отримуються без нагрівання і видалення екстрагенту.

Спірометрія - називається сукупність методів, службовців для визначення кількості алкоголю (безводного спирту, етилового спирту) в різного роду спиртових рідинах, що мають практичне або технічне значення, наприклад в бражке, спирті, горілці, вині, пиві, лікерах і т. п. подібних рідинах, головними складовими частинами яких служать алкоголь і вода.

Способи приготування

Для приготування настоянок використовують способи: - мацерація і її різновиди;
- перколяції;
- розчинення густих і сухих екстрактів.

мацерація

Раніше метод мацерації, або настоювання, (від лат. Maceratio - вимочування) був широко поширений для отримання настоянок. В даний час його застосування поступово скорочується, тому що під час добування цим методом важко досягти повноти вилучення лікарських речовин з рослинного матеріалу.

Мацерація проводиться наступним чином. Подрібнене сировину з запропонованим кількістю екстрагенту завантажують в мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 ° С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обумовлені терміни, то наполягання проводять протягом 7 діб. Після чого витяжку зливають, залишок віджимають, віджату витяжку промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають, віджату витяжку додають до зливої спочатку, після чого об'єднану витяжку доводять екстрагентом до необхідного обсягу.

Даний метод малоефективний - протікає повільно, сировина повністю не виснажується. З метою інтенсифікації екстрагування матеріалу процес проводять з використанням дробової мацерації (ремацерації), мацерації з примусовою циркуляцією екстрагенту, вихривий екстракції (турбоекстракції), ультразвуку та ін.

Ремацерація, або подрібнена мацерація з розподілом на частини екстрагенту, або сировини і екстрагенту. Загальна кількість екстрагенту ділять на 3-4 частини і послідовно наполягають сировину з першою частиною екстрагенту, потім з другої, третьої і четвертої, кожен раз зливаючи витяжку. Час настоювання залежить від властивостей рослинного матеріалу. Таке проведення процесу екстрагування дозволяє при менших витратах часу повніше виснажити

сировину, так як постійно підтримується висока різниця концентрацій у сировині та екстрагенті.

Вихрова екстракція, або турбоекстракція, заснована на вихровому, дуже інтенсивному перемішуванні сировини і екстрагента при одночасному подрібненні сировини. Турбинная мешалка обертається зі швидкістю 8000-13 000 об / хв. Час екстракції скорочується до 10 хв, настойки виходять стандартними.

Ультразвукова екстракція. Для інтенсифікації мацераційного процесу ефективно застосування ультразвукових коливань. При цьому прискорюється екстрагування і досягається повнота витягу діючих речовин. Джерело ультразвуку поміщають в оброблювану середу або кріплять до корпусу мацераційного бака в місці, заповненому екстрагентом і сировиною. Найбільший ефект від впливу ультразвуку виявляється тоді, коли клітина матеріалу, що екстрагується добре просочена проводять ультразвук екстрагентів. Виникаючі ультразвуково-віє хвилі створюють знакозмінні тиск, кавітацію і «звуковий вітер». В результаті прискорюється просочення матеріалу і розчинення вмісту клітини, збільшується швидкість обтікання частинок сировини, у пограничному дифузійному шарі екстрагента виникають турбулентні і вихрові потоки. Молекулярна дифузія усередині клітин матеріалу і в дифузійному шарі змінюється на конвективну, що приводить до інтенсифікації масообміну. Виникнення кавітації викликає руйнування клітин. При цьому екстрагування прискорюється за рахунок вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин і тканини. При озвучуванні витяжку можна отримати протягом декількох хвилин.

До інших видів динамізації мацерації належать: розмелювання сировини в середовищі екстрагента, наприклад в кульової млині; ремацерація, що супроводжується пресуванням на гідравлічних пресах або вальцях. В останньому випадку процес повторюється до досягнення рівноважних концентрацій. Метод дозволяє скоротити втрати діючих речовин і екстрагента, так як в шроті залишається невеликий обсяг витяжки. У готової настоянки міститься висока кількість екстрактивних речовин.

Перколяція - (від лат. «Проціджування через ...»), тобто проціджування екстрагента через рослинний матеріал з метою добування розчинних в екстрагентів речовин. Процес проводиться в перколяторах і включає три послідовно протікають стадії: намочування сировини, настоювання, власне перколяція. Намочування може бути поєднане з настоюванням, але якщо сировина здатне сильно набухати стадію намочування обов'язково проводять в окремій ємності. Сировину заливають половинним або рівною кількістю екстрагента, по відношенню до маси сировини і залишають у закритій ємності на

4-6 годин для набухання. Набряклу сировину завантажують у перколятор на помилкове дно з оптимальною щільністю, зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так щоб максимально витіснити повітря. Шар екстрагента над сировиною повинен бути близько 20-40 мм. Настоявання триває 24 ч. (Рідко 48 ч.) Після чого проводять власне перколяцію. Власне перколяція - безперервне проходження екстрагента через шар сировини та збір перколяту. При цьому слив перколяту і одночасна подача зверху екстрагента проводиться зі швидкістю, що не перевищує 1/24 або 1/48 (для великих виробництв) частини використуваного об'єму перколятора за 1:00. (див. навчальну задачу 4). При такій швидкості збирають перколят в кількості рівній необхідному обсягом настоянки. Після чого з відпрацьованого сировини рекуперують екстрагент, а перколяту надходять на стадію очищення. Перколяція вважається проведеною правильно, якщо одночасно з витрачанням розрахованої кількості екстрагента досягається повне вилучення діючих речовин, що встановлюється за безбарвності впливає перколяту або за допомогою відповідних якісних реакцій. З відпрацьованого сировини (шроту) рекуперують, тобто витягують екстрагент з метою повернення у виробництво. Очищення витягів. Отримані витягання являють собою каламутні рідини, що містять значну кількість зважених часток.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація.

План:

13. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

14. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;
- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення

ліків;

- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;

- банк тестових завдань.

— питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Характеристика і класифікація настоянок.

2. Підготовка сировини і екстрагента для екстрагування.

3. Отримання настоянок екстрагуванням. Сутність процесу екстракції.

4. Пристрій мацераційних баків і перколяторів.

5. Способи інтенсифікації виробництва настоянок.

6. Визначення вмісту спирту в настоянки.

7. Розрахунок кількості сировини і екстрагента для отримання настоянок.

8. Фактори, що впливають на повноту і швидкість витягу діючих речовин.

9. Стадії методу мацерації і ремацерації (бісмацерації).

10. Послідовність стадій при перколяції. Обладнання, що використовується.

11. Методи очищення настоянок.

12. Стандартизація. Контроль якості настоянок.

13. Зберігання. Фасовка, упаковка та маркування настоянок

Зміст заняття

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

v сумарні (галенові) препарати;

v новогаленові (максимально очищені) препарати;

v препарати індивідуальних речовин.

Галенові препарати необхідно розглядати як специфічну групу лікарських засобів, що разом із хіміко-фармацевтичними та іншими препаратами входять до складу ліків. Галеновими вони називаються за прізвиськом відомого римського лікаря і фармацевта Клавдія Галена, що жив у 131—201 рр. н. е. Термін «галенові препарати» з'явився у XIII столітті.

Витяжки із сировини у виробництві галенових препаратів (настойки, екстракти тощо) не є хімічно індивідуальними речовинами, вони являють собою складні комплекси, що часто діють інакше, ніж окрема хімічно чиста речовина. Тому й лікувальна дія галенових препаратів зумовлена всім комплексом біологічно активних речовин, посилюючи, послаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

У 60-і роки XIX століття з'явилися нові препарати галенового типу, названі новогаленовими. Вони є витяжками з лікарських рослин, цілком або частково звільненими від супутніх речовин, тому мають ще й назву максимально очищених препаратів (МОП). Це також сумарні препарати, але з вузьким спектром дії на організм і зі своїми особливостями. Так, глибоке очищення підвищує їх стабільність, усуває побічну дію ряду супутніх речовин (смоли, таніни тощо), дозволяє рекомендувати їх для парентерального застосування.

Промислове виробництво лікарських препаратів індивідуальних речовин було організоване в колишньому СРСР у середині XX століття. Якщо порівняно недавно їх виробництво вважалося важкодоступним, то завдяки досягненням у галузі хімії, фізики, технології ліків та фармакології стали можливими їх виділення, всебічне дослідження та аналіз. Поширення набули препарати індивідуальних алкалоїдів, серцевих глікозидів та ін.

Основу виробництва екстракційних препаратів становлять процеси екстракції. У фармації вони широко впроваджені для одержання препаратів із лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені, тобто новогаленові препарати, витяжки зі свіжих рослин тощо) та із сировини тваринного походження (препарати гормонів, ферментів, препарати неспецифічної дії — пантокрин, вітогепат і т. под.)

Вирізняють екстрагування в системі тверде тіло — рідина та у системі рідина — рідина, або рідинну екстракцію. Найпопулярніше у фармацевтичному виробництві екстрагування в системі тверде тіло — рідина, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною — екстрагент. Рідинну екстракцію використовують при очищенні витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і препаратів індивідуальних речовин з лікарської рослинної сировини.

У повсякденній діяльності провізорів важливо знати, чим відрізняються екстракти від різних виробників. Ефективність та безпека застосування таких препаратів залежать від багатьох факторів. По-перше — це якість рослинної сировини, яка у свою чергу залежить від:

- частини лікарської рослини, що використовується для виготовлення екстракту, — корінь, листя, квіти, плоди тощо;

- методу вирощування лікарської рослини — дикий чи культивування;

- умов вирощування — клімату, якості ґрунту, вологості;

- часу збирання рослинної сировини;

- способу висушування чи зберігання рослинної сировини, адже активні речовини часто дуже чутливі до впливу сонячного світла та вологості.

По-друге, у виготовленні фітофармацевтичних засобів вирішальне значення має процес екстракції. На якість екстракту впливають вид і концентрація

екстрагента, співвідношення сировини і екстрагента, методика екстракції — вимочування, проціджування тощо.

Для поліпшення якості екстрактів застосовують:

- селекцію вихідного матеріалу;
- перехід від дикого збирання сировини до культивування;
- спеціальні методи стандартизації екстрактів — змішування екстрактів різних серій та різного походження, а також отриманих із сировини дикого збирання та отриманої в процесі культивування.

По-третє, різні серії екстракту, що використовуються для приготування лікарського засобу, можуть значно відрізнятися за вмістом активних речовин, тому для стандартизації вмісту активних речовин екстракту застосовують метод змішування різних його серій.

Оскільки різні виробники використовують різні способи виробництва, екстракти, отримані від різних виробників, не однакові, тобто екстракт відрізняється від іншого. Не можна застосовувати наукові дані щодо певного екстракту до екстрактів іншого виробника. Тому провізорам і фармацевтам потрібно звернути увагу на той факт, що у повсякденній роботі можна рекомендувати тільки ті екстракти, якість та ефективність яких доведена клінічними дослідженнями. Витяжки із сировини у виробництві галенових препаратів (настойки, екстракти тощо) не є хімічно індивідуальними речовинами, вони являють собою складні комплекси, що часто діють інакше, ніж окрема хімічно чиста речовина. Тому й лікувальна дія галенових препаратів зумовлена всім комплексом біологічно активних речовин, посилюючи, послаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

Настоянки - прозорі забарвлені рідкі ввідно-спиртові витяги з ЛРС, отримані без нагрівання і видалення екстрагента. Настоянки широко застосовують у лікувальній практиці як самостійні препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування, а також вони можуть входити до складу крапель, мазей, пластирів і ін. При одержанні настоек прийнято масооб'ємне співвідношення між сировиною і готовим продуктом. Зазвичай з 1 частини по масі не сильнодіючого ЛРС отримують 5 об'ємно частин готового продукту, тобто у співвідношенні 1: 5. З однієї частини сильнодіючої речовини отримують 10 об'ємно частин настоек, тобто 1:10. Виняток становлять гірка настоянка, настоянки календули, глоду, арніки, які готують у співвідношенні 1:10, настоянки м'яти - 1:20, настоянки софори - 1: 2. Процес приготування настоянок складається з послідовно проведених стадій: підготовка ЛРС і екстрагента, отримання витягів, очищення, стандартизація, фасування, пакування та маркування. Підготовка сировини включає подрібнення і просіювання ЛРС. Згідно вимогам НТД рослинна сировина перед екстрагуванням повинно мати певний розмір частинок, після чого його просівають. Підготовка екстрагента зводиться до розрахунку

необхідної кількості і розведенню спирту-ректифікату або до зміцнення, отриманих раніше рекуперати за правилом «хреста» або формулами: $X = V$ або $X = V(b + a + c)$

Де: V - об'єм етанолу, необхідної концентрації; b - необхідна концентрація в об'ємно відсотках; a - фактична концентрація в об'ємно відсотках; c - об'ємна концентрація слабого етанолу, застосовуваного для розведення. Більшість настоянок отримують з використанням 70% етанолу, рідше 40% (настоянки беладони, барбарису, звіробою, перстачу та ін.) Вкрай рідко інших концентрацій: 90% (настоянки м'яти, перцю стручкового), 95% (настоянка лимоннику). При розрахунку кількості екстрагента, необхідного для отримання необхідного обсягу настойки, враховують об'єм спирту, який поглинається й утримується лікарською сировиною. Загальна кількість екстрагента заданої концентрації для отримання настойки розраховують за формулою: $V = V1 + PK$, (4) де $V1$ - об'єм настоянки (готового продукту), л або мл; P - кількість рослинної сировини, кг або г; K - коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який для трави і листя - 2-3; для кори, коренів, кореневищ - 1,3-1,5. Отримання витягів. Настоянки отримують розчиненням густих або сухих екстрактів, але частіше екстракційним методом. Розчинення густих або сухих екстрактів. Як метод одержання настоянок застосовують у разі використання отруйної сировини або для прискорення виробництва.

Метод зводиться до простого розчинення в реакторі з мішалкою розрахованої кількості сухого або густого екстракту в спирті необхідної концентрації. Отримані розчини фільтрують. Цим способом виробляють грудний еліксир та ін. Витяги у виробництві настоянок отримують методами: мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції і циркуляції екстрагента, дрібної мацерації, перколяції. Мацерація (від лат. Вимочування).

У фармацевтичній практиці використовують кілька способів мацерації, що відрізняються часом екстрагування, співвідношенням екстрагента і сировини, послідовність операції та ін. Мацерація з міжнародної фармакопеї. Подрібнену сировину і $\frac{3}{4}$ частини екстрагента поміщають в закривається посудину і настоюють 5 діб. Суміш періодично перемішують. Витяг зливають, віджимають шрот і промивають чистим екстрагентом. Для промивки сировини беруть стільки екстрагента, щоб отримати задану кількість настоянки. Мацерація (класичний варіант). Подрібнену сировину з запропонованим кількістю екстрагента завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-200С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обумовлені терміни, то настоювання проводять протягом 7 діб.

Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають і промивають невеликою кількістю екстрагента, знову віджимають. Віджату витяжку додають до зливої спочатку, після чого об'єднану витяжку доводять екстрагентом до

необхідного обсягу. Описана мацерація застосовується зараз рідко. Застосовуються нові форми мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Однією з таких форм є мацерація з використанням турбоекстракції або вихрова екстракція. Спосіб заснований на вихровому перемішуванні сировини і екстрагента при одночасному подрібненні сировини. Турбінна мішалка обертається зі швидкістю 8000-13000 об / хв. Час екстракції скорочується до 10 хв, а настоянка виходить стандартної.

Мацерація з циркуляцією екстрагента може бути проведена в будь-якої ємності, що має помилкове дно і нижній штуцер для зливу витяжки. У процесі настоювання витяжка за допомогою насоса циркулює у верхню частину ємності до повного насичення діючими речовинами, тобто до рівноваги. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів. Іншим видом динамічної мацерації, коли регулюванням гідродинамічних умов досягається значне прискорення вільної дифузії в омиває сировину екстрагенті, є використання вібрації і пульсації суміші подрібненої сировини і екстрагента, що досягаються за допомогою електромагнітних та інших вібраторів. Інтенсифікація процесу мацерації з одночасним подрібненням сировини в середовищі екстрагента за допомогою швидкохідних мішалок, в кульовій млині, з використанням РПА (роторно-пульсаційного апарату) дозволяє прискорити процес, тому одночасно з інтенсивним перемішуванням при подрібненні сировини розкривається велика кількість клітин. При цьому до процесу екстрагування додається процес вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин. Витяги виходять швидко насиченими, але в них міститься багато дрібних частинок рослинного матеріалу, що значно ускладнить подальшу очистку. Дрібна мацерація або ремацерація полягає в повторному екстрагуванні вихідного рослинного матеріалу окремими змінними порціями свіжого екстрагента. Процес найчастіше відбувається в перколяторах (екстракторах, дифузорах).

Екстрактор являє собою вертикальний циліндричний апарат з корпусом і паровою сорочкою. У нижній частині корпусу розміщують перфорований диск, тобто помилкове дно, на який кладуть фільтруючий матеріал. Для полегшення вивантаження відпрацьованого сировини (шроту) нижня кришка забезпечена противагою. Через верхню кришку завантажують подрібнене сухе рослинна сировина, зверху укладають фільтруючий матеріал і перфорований диск в якості вантажу. Потім сировину заливають екстрагентом до «дзеркала», товщиною 30-40 мм (в лабораторних умовах 10-20 мм) і залишають для настоювання на 24 години. Через добу витяжку зливають повністю, а сировина знову заливають свіжим екстрагентом до «дзеркала» і після настоювання протягом 1,5 години отримують другий слив.

Аналогічно отримують третій і четвертий сливи кожен через 1,5 години. Всі сливи об'єднують. Їх кількість повинна дорівнювати необхідному обсягом

настоянки. З відпрацьованого сировини рекуперують екстрагент, а об'єднані сливи передають на очистку.

Перколяція - (від лат. «Проціджування через ...»), тобто проціджування екстрагента через рослинний матеріал з метою добування розчинних в екстрагентів речовин. Процес проводиться в перколяторах і включає три послідовно протікають стадії: намочування сировини, настоювання, власне перколяція. Намочування може бути поєднане з настоюванням, але якщо сировина здатне сильно набухати стадію намочування обов'язково проводять в окремій ємності. Сировину заливають половинним або рівною кількістю екстрагента, по відношенню до маси сировини і залишають у закритій ємності на 4-6 годин для набухання. Набряклу сировину завантажують у перколятор на помилкове дно з оптимальною щільністю, зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так щоб максимально витіснити повітря. Шар екстрагента над сировиною повинен бути близько 20-40 мм. Настоювання триває 24 ч. (Рідко 48 ч.) Після чого проводять власне перколяцію. Власне перколяція - безперервне проходження екстрагента через шар сировини та збір перколяту. При цьому слив перколяту і одночасна подача зверху екстрагента проводиться зі швидкістю, що не перевищує $1/24$ або $1/48$ (для великих виробництв) частини використовуваного об'єму перколятора за 1:00. (див. навчальну задачу 4). При такій швидкості збирають перколят в кількості рівній необхідному обсягом настоянки. Після чого з відпрацьованого сировини рекуперують екстрагент, а перколяту надходять на стадію очищення. Перколяція вважається проведеною правильно, якщо одночасно з витрачанням розрахованої кількості екстрагента досягається повне вилучення діючих речовин, що встановлюється за безбарвності впливає перколяту або за допомогою відповідних якісних реакцій. З відпрацьованого сировини (шроту) рекуперують, тобто витягують екстрагент з метою повернення у виробництво. Очищення витягів. Отримані витягання являють собою каламутні рідини, що містять значну кількість зважених часток.

Очистку витягів проводять відстоюванням при температурі не вище 100С до одержання прозорої рідини. Після відстоювання протягом не менше 2 діб проводять фільтрування декантацією. Стандартизація, фасування, упаковка, маркування. Настоянки повинні відповідати вимогам НТД. У них визначають: вміст діючих або екстрактивних речовин (по сухому залишку), вміст спирту або щільність і важкі метали. Готові настоянки в разі необхідності доводять до норми шляхом додавання чистого екстрагента або настоянок з іншим змістом діючих речовин, виконавши попередньо розрахунки за формулами 2-3. (див. зад 5 і 7). Відповідну вимогам НТД готову настойку розливають, закупорюють і маркують на напівавтоматах і автоматичних лініях в різну скляну тару. Зберігають

настоянки в добре закупореній скляній тарі, у прохолодному (150С), захищеному від світла місці.

15. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

Характеристика і класифікація настоянок.

2. Підготовка сировини і екстрагента для процесу екстрагування.
3. Способи одержання настоек.
4. Отримання настоянок екстрагуванням. Сутність процесу екстракції.
5. Розрахунок кількості сировини і екстрагента для одержання настоек.
6. Послідовність стадій при перколяції. Використовуване обладнання.
7. Приготування настоянок методом розчинення густих і сухих екстрактів.
8. Методи очищення настоянок.
9. Фактори, що впливають на повноту і швидкість витягу БАР.
10. Пристрій мацераційних баків і перколяторів.
11. Методи інтенсифікації мацерації.
12. Визначення вмісту спирту в настойках.
13. Відмінність методів визначення концентрації спирту в фармацевтичних препаратах і ввідно-спиртових розчинах.
14. Контроль якості настоянок.
15. Фасування, упаковка та маркування настоянок.

1. Скільки сировини і екстрагента необхідно для отримання 150 мл настойки валеріани? (коефіцієнт поглинання дорівнює 1,3).

2. Який об'єм 95% етанолу необхідний для приготування 150 мл настойки валеріани? Як приготувати екстрагент?

3. Яка кількість сировини і екстрагента потрібно для приготування 350 мл настойки беладони?

4. Розрахуйте швидкість перколяції в краплях в хвилину, якщо діаметр перколятора 5 сі, висота шару завантаженого рослинної сировини 11 см, в 1 мл перколяту міститься 40 крапель.

рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Настойки	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 253.
2.	Мецерація і ремацерація.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 227.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

16. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.

- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів

для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.

- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С.О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.

- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М.

Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,

- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

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

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.

- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.

- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.

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

Електронні ресурси:

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

- fr.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»

- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 5

Тема: «Виробництво екстрактів рідких, густих і сухих. Інтенсифікація процесів екстрагування»

Мета: Вивчити стадії в виробництві рідких, густих та сухих екстрактів, також методи отримання витяжок в виробництві рідких екстрактів. Знати характеристику і класифікацію екстрактів і стадії технологічного процесу получения масляних екстрактів при екстрагуванні маслами, летучими розчинниками, зжиженими газами, а також способи отримання витяжок в виробництві медичних масел, які забезпечують повноту витяжки БАВ із ЛРС.

Основні поняття: *Екстракти* (від лат. extractum — витяжка, витяг)- це концентровані витяжки із висушеної рослинної або тваринної сировини.

Рідкі екстракти — це рідкі концентровані водно-спиртові витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС), одержані в співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою (з 1 кг сировини одержують 1 кг рідкого екстракту).

Сухі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що є липкими масами з вмістом вологи не більше 5%, отримані шляхом видалення застосованого екстрагента.

Густі екстракти – це концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 30% (відповідно до європейських вимог) і 25% (згідно з національним розділом ДФУ).

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проєктор, презентація.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).
2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):
 - вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;
- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.
- питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Характеристика та класифікація настоянок.
2. Підготовка сировини та екстрагента для екстрагування.
3. Отримання настоянок екстрагуванням. Сутність процесу екстракції.
4. Влаштування мацераційних баків та перколяторів.
5. Методи інтенсифікації виробництва настоек.
6. Визначення вмісту спирту у настоянках.
7. Розрахунок кількості сировини та екстрагента для отримання настоянок.
8. Фактори, що впливають на повноту та швидкість вилучення діючих речовин.
9. Стадії методу мацерації та ремацерації (бісмацерації).
10. Послідовність стадій під час перколяції. Обладнання, що використовується.
11. Методи очищення настоянок.
12. Стандартизація. Контроль якості настоянок.
13. Зберігання. Фасування, упаковка та маркування настоянок.
14. Способи отримання витяжок в виробництві медичних масел, які забезпечують повноту витяжки БАВ із ЛРС?

Зміст заняття

Екстракти (від лат. *extractum* — витяжка, витяг)- це концентровані витяжки із висушеної рослинної або тваринної сировини.

Вони можуть бути класифіковані в залежності від консистенції на екстракти рідкі (*Extracta fluida*), екстракти густі (*Extracta spissa*) і екстракти сухі (*Extracta sicea*); від використаного екстрагента: водні (*Extracta aquosa*), спиртові (*Extracta spirituosae*), ефірні (*Extracta aetherea*), олійні (*Extracta oleosa*) і отримані за допомогою зріджених газів. Крім того, виділяють стандартизовані екстракти (*Extracta standartisata*) або екстракти-концентрати.

Рідкі екстракти бувають тільки спиртовими; інші можуть бути спиртовими, водними, ефірними та ін.

Рідкі екстракти

Рідкі екстракти — це рідкі концентровані водно-спиртові витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС), одержані в співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою (з 1 кг сировини одержують 1 кг рідкого екстракту).

Рідкі екстракти знайшли широке розповсюдження у фармацевтичній промисловості, тому що мають такі переваги: 1) однакові співвідношення між діючими речовинами, що містяться в лікарській сировині та в готовому препараті; 2) зручність у відмірюванні в умовах аптек бюретками і піпетками; 3) можливість одержання без застосування випарювання дозволяє отримати рідкі екстракти, що містять леткі речовини (ефірні масла).

До негативних характеристик рідких екстрактів належать: 1) насиченість їх супутніми речовинами, витягнутими з рослинної сировини; 2) поява осадів при незначних зниженнях температури або частковій втраті спирту; 3) необхідність у герметичній закупорці і зберіганні при температурі 15—20 °С; 4) містять великі об'єми екстрагента, є малотранспортабельними препаратами.

Способи одержання

Рідкі-екстракти одержують методами перколяції, реперколяції (у різних варіантах), дробної мацерації різних модифікацій, розчиненням густих і сухих екстрактів.

Перколяція у виробництві рідких екстрактів на стадіях набування і настоювання не відрізняється від перколяції у виробництві настоек. На стадії власне перколяції процес проводиться аналогічно і з тією ж швидкістю; відмінність тільки у зборі готових витяжок. Для рідких екстрактів витяжки розділяють на дві порції. Першу порцію в кількості 85 % щодо маси сировини збирають в окрему ємкість. Потім проводять перколяцію в іншу ємкість до повного виснаження сировини. При цьому одержують у 5—8 разів (відповідно до маси завантаженої в перколятор сировини) більше слабких витяжок, які

називають «відпуски». Відпуски упарюють під вакуумом при температурі 50—60 °С до 15 % щодо маси сировини, завантаженої в перколятор. Після охолодження згущений залишок розчиняють у першій порції витяжки. Одержують витяжки в співвідношенні 1:1.

Реперколяція, тобто повторна (багаторазова) перколяція, що дозволяє максимально використовувати розчинювальну здатність екстрагента, одержувати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. У всіх випадках процес проводять у батареї перколяторів (від 3 до 10), що працюють у взаємозв'язку. У батареї зливання готового продукту проводять із перколятора, в якому завжди свіжа сировина, а свіжий екстрагент подають у перколятор, де найбільш виснажена сировина. Витяжками з першого перколятора обробляють сировину в наступному перколяторі, і так у всій батареї — наступна сировина екстрагується витяжками, отриманими з попередніх перколяторів. У такий спосіб від першого до останнього перколятора в батареї здійснюється протитечійний рух сировини і екстрагента. У міру виснаження сировини змінюється положення «головного» і «хвостового» перколяторів.

Існують різні варіанти реперколяції з розподілом сировини на рівні і нерівні частини, із закінченим і незакінченим циклом, які дозволяють одержати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини з незакінченим циклом проводиться в батареї перколяторів

Першу порцію сировини, призначену для завантаження, попередньо замочують рівним або половинним об'ємом екстрагента відносно маси сировини. Після набухання протягом 4—6 год матеріал укладають у перколятор I і настоюють 24 год із подвійним у відношенні до маси сировини об'ємом екстрагента. Після закінчення зазначеного часу проводять перколяцію до повного виснаження сировини з поділом витяжок на першу порцію в кількості 80 % від маси сировини, яку вважають готовим продуктом; другу порцію (менш концентровані витяжки) — у кількості, рівній масі сировини і призначену для намочування сировини для перколятора II; третю порцію — відпуск 2 у подвійній кількості щодо маси сировини і призначену для настоювання сировини в перколяторі III; четверту порцію — відпуск 3 в кількості, що майже в 6 разів перевищує масу сировини, і призначену для екстрагування (перколяції) сировини в перколяторі II. З перколятора III одержують 100 % готового продукту відносно маси сировини в перколяторі і збирають відпуски для роботи із сировиною в черговому перколяторі. З останнього перколятора одержують 100 % готового продукту і відпуски, що використовують для обробки наступної партії аналогічної сировини. Усі порції готового продукту отримані з кожного перколятора, об'єднують.

Екстракти - (від лат. Extractum - витяжка, витяг) являють собою концентровані витяжки з ЛРС. Вони можуть бути класифіковані в залежності від консистенції (рідкі, густі та сухі) або від використовуваного екстрагента.

Рідкі екстракти - це рідкі концентровані водно-спиртові витяги з ЛРС, одержувані в співвідношенні 1: 1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою (з 1 кг сировини отримують 1 кг рідкого екстракту). Якщо ж екстракти містять діючі речовини, що визначаються кількісно, то замість доведення до стандартного обсягу (або маси) їх доводять до концентрації діючих речовин як у вихідній сировині.

В якості екстрагента при виробництві рідких екстрактів зазвичай застосовують 50-70% етанол, рідше інших концентрацій.

Застосовують рідкі екстракти самостійно у вигляді крапель або у складі складних рідких ЛФ.

Процес виробництва рідких екстрактів включає стадії:

- підготовка ЛРС і екстрагента;
- екстрагування ЛРС;
- очищення витяжки;
- стандартизація; фасовка; пакування та маркування.

Підготовка ЛРС та екстрагентів проводиться також як і при одержанні настоек. Розрахунок необхідної кількості екстрагента проводять

за формулою: $V = P n + P k$ (6)

де n - число об'ємів екстрагента, необхідне для повного виснаження сировини (зазвичай потрібно від 5 до 10 обсягів екстрагента і залежить від властивостей сировини) інші позначення ті ж, що у формулі (4). Якщо витяжку для рідких екстрактів не упарюють до необхідного обсягу, то приймають $n = 1$.

Екстрагування ЛРС здійснюють методами дробової мацерації в різних модифікаціях, вичерпної перколяції, різними видами реперколяції, протитечійним екстрагуванням.

Варіант скороминучої дробної мацерації не дозволяє ефективно проводити екстрагування навіть при першому настої, тому при 2-х годинному екстрагуванні сухої сировини не досягається рівноваги, а отже, не використовується, повністю витягується здатність екстрагента і витяжки виходять недостатньо насиченими. В останньому, 3-му перколяторі отримують відпрацьовану сировину (шрот), що містить досить багато БАВ, тому обробка сировини ведеться досить насиченими витягами з 1-го і 2-го перколяторів. По-цьому даний варіант дробної мацерації використовують в лабораторних умовах або для невеликих виробництв, при отриманні незначної кількості готового продукту.

Перколяція у виробництві рідких екстрактів на стадіях замочування і настоювання сировини нічим не відрізняється від перколяції на виробництві

настоянок. На стадії власне перколяції процес проводиться аналогічно і з тією ж швидкістю, як для настоянок. Відмінність полягає в зборі готових витягів. Для рідких екстрактів витягання розділяють на дві порції. Першу порцію в кількості 85% по відношенню до маси сировини збирають в окрему ємність, в іншу ємність ведуть перколяції до повного виснаження сировини. При цьому отримують в 5-8 разів (по відношенню до маси завантаженого в перколятор сировини) більше слабких витяжок, які називають «відпуском». Цей «відпуск» упарюють під вакуумом при температурі 50-60 ° С до 15% по відношенню до маси сировини, завантаженого в перколятор. Після охолодження цей згущений залишок розчиняють у першій порції вилучення. Отримують витяжки в співвідношенні 1:1 по відношенню до сировини. Після очищення у разі недоброякісності розбавляють етанолом відповідної концентрації до стандартного вмісту діючих речовин або об'єму.

Реперколяція, тобто повторна (багаторазова) перколяція, дозволяє максимально використовувати розчиняють здатність екстрагента і отримувати концентровані вилучення при повному виснаженні сировини. Процес проводять в декількох перколяторах (від 3-х до 10-ти), які працюють у взаємозв'язку, так званої батареї перколяторів. Кількість перколяторів в батареї залежить від властивостей сировини: чим важче екстрагується сировина, тим більше число перколяторів входить. подача екстрагента в батарею перколяторів може здійснюватися за принципом прямотока і протитечії.

Існують різні варіанти реперколяції з розподілом сировини на рівні і нерівні частини, із закінченим і незакінченим циклом, для сировини з великої і малої насипною масою.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини із закінченим циклом проводиться в батареї перколяторів. Сировина, розділене на рівні частини завантажують у перколятори. У першому перколяторі сировина замочують для набухання, яке проходить протягом 4-6 годин, після чого в перколятор подають екстрагент до «дзеркала» і настоюють протягом 24 ч. Потім перколюють в окрему ємність, отримуючи 80% готового продукту (Г.П.1-80%) по відношенню до маси сировини в цьому перколяторі. Перколяцію продовжують до повного виснаження сировини в іншу ємність - отримують «відпуск 1». «Відпуск 1» проводять замочування, настоювання і перколювання сировини у П-м перколяторі, з якого отримують готовий продукт (Г.П.2-100%) в кількості рівній 100% від маси сировини в перколяторі і «відпуску 2». Відпуск 2 проводять замочування, настоювання і перколювання сировини в 111-му перколяторі з якого отримують (Г.П.3-100%) готовий продукт 3 в кількості рівній 100% від маси сировини в перколяторі і «відпуск 3». Так ведуть процес у кожному наступному перколяторі, якщо їх більше 3-х. Відпустка останнього перколятора упарюють до 20% готового продукту, злитого з 1-го перколятора. При цьому

отримують на 300 кг сировини рідкого екстракту: $80 + 100 + 100 + 20 = 300$ л (кг), тобто співвідношення 1: 1.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини з незакінченою циклом проводиться також як і в попередньому випадку. Відмінність в тому, що «віпуски» з останнього перколятора не упарюють, а передають на порцію свіжої сировини в 1-й перколятор. Цей варіант застосовують, коли є велика кількість сировини і воно переробляється на протязі тривалого часу. При цьому якість готового продукту вище, тому немає упарювання, і, отже, інактивації біологічно активних речовин.

Реперколяція по Босини і Чулково [Підручник, Т.2, с.96-102].

Реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини по фармакопеї США та Німеччини. Згідно фармакопеї США вихідна сировина приймають за 100% і завантажують в перколятори у співвідношенні 5: 3: 2. Роботу починають з найбільшою порцією сировини і обробляють її чистим екстрагентом. Перкола збирають у два прийоми: готовий продукт 1 в кількості 20% від загальної кількості сировини і відпуск, який використовують для набухання, настої і перколяції у II-м перколяторі. З 2-го перколятора отримують готовий продукт 2 в кількості 30% від загальної кількості сировини і відпуск 2, використовуваний для 3-го перколятора. З 3-го перколятора збирають 50% готового продукту по відношенню до маси сировини. Всього отримують $20 + 30 + 50 = 100\%$ готового продукту на 100% вихідної сировини, тобто 1: 1.

Відповідно до Німецької фармакопеєю все сухе сировину загрузають в три перколятора в співвідношенні 5: 3,25: 1,75 і проводять процес аналогічно описаному вище для фармакопеї США. Реперколяція з діленням сировини на нерівні частини по фармакопеям США та Німеччини можуть застосовуватися для невеликих виробництв при отриманні незначної кількості продукту, тому в цих модифікаціях реперколяції сировину у 2-м і в 3-му перколяторах виснажується не повністю.

Очищення витягу. Отримані будь-яким з описаних вище способів, вилучення у виробництві рідких екстрактів відстоюють на протязі не менше 2 діб при температурі не вище 10°C до отримання прозорої рідини. Відстоювання іноді допускається проводити в присутствій адсорбентів, що сприяє кращому очищенню і більшій стійкості при зберіганні і транспортуванні. Відстояну прозору частину вилучення фільтрують від випадково потрапили домішок і в останню чергу фільтрують залишок витягів з осадом. Профільтровані витяжки ретельно перемішують і проводять стандартизацію.

Стандартизація, фасовку, упакування. Визначають вміст діючих речовин за методиками, зазначеним у приватних статтях, вміст спирту (ГФ XI, вип.2, с.26), або щільність (ГФ XI, вип.1, с.24), сухий залишок (ГФ XI, вип.2, с. 161), і важкі метали (ГФ XI, вип.1, с. 161). Відповідні вимогам НТД рідкі екстракти

розливають, закупорюють і маркують на напівавтоматах і автоматичних лініях в скляну тару різної місткості.

Зберігають у пакуванні, що забезпечує стабільність протягом вказаного терміну придатності, і, якщо необхідно, у прохолодному, захищеному від світла місці. У процесі зберігання можливе випадання опадів.

Олійні екстракти або медичні масла (*Oleo medicata*) - це витягання з ЛРС, отримані з використанням рослинних або мінеральних масел. Медичні масла досить широко зустрічалися в номенклатурі галенових препаратів минулих століть. Їх отримували з алкалоїдосодержащих (блекота, беладони, дурман, болиголов), ефіромас-особистих (полін, ромашка аптечна, буркун, тополеві нирки) і некто яких брало інших рослин (арніка, волоський горіх, звіробій) шляхом настоювання дрібно подрібненої сировини на оливковій або кунжутному маслі, нагрітому до 60-70 ° С. Отримані таким шляхом витяжки, являють собою типові екстракти з тією лише різницею, що в якості екстрагента використовують рослинні олії, і тому комплекс видобутих речовин матиме ліпофільную природу.

Отримання медичних масел в даний час проводиться за двома основними схемами:

1. В якості екстрагента застосовують рослинне масло і тоді отримують масляний екстракт;

2. В якості екстрагента використовують леткі розчинники (етанол 70%, хлористий метилен, дихлоретан, хлороформ, ефір, зріджені газу: діоксид вуглецю, хладон-12 та ін.) І тоді отримують концентрат ліпофільних комплексів, який купажируют (доводять до стандарту) маслом рослинним (частіше соняшниковою).

В даний час в медичній практиці використовують масляні екстракти з листя блекоти (масло білені), листя дурману (масло дурману), трави звіробою, листя евкалипта (хлорофіліпт), масло мя-коти плодів шипшини (*Extractum Rosae oleosum*), каротолін (*Carotolinum*), масло насіння шипшини (*Oleum Rosae*), масло обліпихи (*Oleum Hippophae*). Дозволений до медичного застосування новий лікарські-жавного препарат аромелін, одержуваний екстрагуванням зрідженими газами (хладоном-12) з віджати плодів аронії чорноплідної. Аромелін має протизапальну, ранозагоювальну, протиопіковим дією, що перевершує, в 3-10 разів дію масла обліпихової.

При екстрагуванні маслами технологічний процес отримання медичних масел включає:

- підготовку ЛРС і екстрагента;
- екстрагування ЛРС;
- очистку вилучення;

• стандартизацію, пакування та маркування готового продукту. ПІДГОТОВКА ЛРС та екстрагентів. ЛРС подрібнюють до подрібного розміру часток, а масла - нагрівають до 60-75 ° С. Екстрагування ЛРС проводять нагрітим маслом при температурі 50-65 ° С методом мацерації або противоточного екстрагування в батареї перколяторів. Отриманий витяг передають на очистку. ОЧИЩЕННЯ від масляних вилучень здійснюється фільтрацією через друк-фільтри. Після чого, очищені витягання надходять на стадію стандартизації. Стандартизація масляних екстрактів проводять по вмісту діючих речовин, кислотному числу (змістом вільних кислот). Стандартний готовий продукт розфасовують у суху склотару, добре упаковують. Зберігають у прохолодному темному місці.

При екстрагуванні летючими розчинниками технологічний процес виробництва медичних масел включає:

- підготовку ЛРС і екстрагента;
- екстрагування ЛРС;
- видалення екстрагента - отримання концентрату;
- купажування і стандартизацію;

• фасовку, упакування готового продукту. ПІДГОТОВКА ЛРС здійснюється також, як і при екстракції маслами. Екстрагування ЛРС проводиться методом циркуляційного екстрагування, противоточного екстрагування в батареї перколяторів або екстрагуванням зрідженими газами.

При циркуляційному екстрагуванні використовують метилен хлористий, дихлоретан, хлороформ, ефір або інший летючий розчинник, що має постійну температуру кипіння.

У виробництві біленого масла за поліпшеною технологією використовують метод противоточного екстрагування в батареї перколяторів сумішшю 70% етанолу з 10% розчином аміаку.

Екстрагування зрідженими газами проводиться згідно приведеної загальній схемі: сировина з вологістю не вище 7%, подрібнене до розміру часток 0,1-0,2 мм завантажують у екстрактори, які потім герметично закриваються. Зріджений газ під тиском (55-65 атм. Для діоксида вуглецю і 4,5-5,5 атм. Для хладону-12) зі збірки надходить у нижню частину екстракторів через нижні вентиля при відкритих верхніх вентилях, які закривають після того, як над сировиною екстрагент утворює дзеркало. Подача екстрагента знизу дозволяє витіснити повітря з сировини і цим виключити утворення застійних зон, де екстрагування проходить вкрай повільно.

Залежно від виду сировини екстрагування можна проводити по різному передаючи екстрагент з 1-го, 2-го і 3-го екстракторів, а можна проводити паралельно. Час настоювання також залежить від властивостей сировини і екстрагента. За технологією запропонованої ДНЦЛЗ при екстрагуванні

хладоном-12 наполягання триває 3:00 при температурі 18-25 ° С під тиском 4,5-5,5 атм і співвідношенні сировини до розчинника 1: 5. Витяжки надходять у випарник для видалення екстрагенту. У випарнику тиск набагато менше, ніж в екстракторах, завдяки чому реагент перетворюється в газ і надходить у конденсатор, де охолоджується, конденсується і у вигляді рідини надходить у збірник, що має показник рівня. Із збірки екстрагент знову подається сировину. Готовий продукт - ліпофільний концентрат відводиться з випарника через нижній вентиль.

Перевагою методу є те, що розчинник знаходиться в замкнутому циклі і використовується багаторазово. По закінченні процесу екстрагування з екстракторів екстрагент зливають у випарник, а в екстракторах знижують тиск і видаляють екстрагент зі шроту. Шрот в розвантажувальних через розвантажувальні днища.

У ДНЦЛЗ проводилися дослідження з використання в якості екстрагентів з ЛРС зріджених газів хлорфторпроизводних (хладонів) ряду метану, етану, пропану і бутану. При нормальних умовах це гази, при надлишковому тиску вони являють собою безкольорові легкорухливі рідини, в'язкість яких значно менше в'язкості органічних розчинників. Хладони хімічно індиферентні до вилученими БАВ і конструкційних матеріалів апаратів. Вони не токсичні, не утворюють вибухонебезпечних сумішей з повітрям, пожежо-і вибухобезпечні.

Аналіз результатів за екстрагуванням показав, що досліджувані хладони витягують ефірні масла, похідні кумаринів, фуранохромони, каротиноїди, токоферолі, сесквітерпени, терпеноїди, стерини, деякі ірідоїди, хлорофіли, алкалоїди та ряд інших природних зв'язках. Вихід екстрагованих речовин при обробці різними хладонами одного і того ж виду сировини неоднаковий. Найбільш селективним розчинником відносно ефірних масел виявився хладон С318 (ц-С4F8), практично не видобуває жирних олій. Екстракти, отриманий-ні за допомогою хладонів ряду метану [хладон-І (ССІзР); хладон-12- (ССУРз); хладон-22 (СНСІF2)] містили суміш ефірних і жирних олій, каротиноїди, терпеноїди та ін природні речовини. У витягах, напівчинних хладоном С318 і хладоном-114- (С2СІ2Р4), не містять хлорофіл, що відрізняє ці екстрагенти від хладонів ряду метану. Встановлен-но, що хладони мають виборчої здатністю відносно при-рідних речовин. Отже, піддаючи ЛРС послідовної обробці різними хладонами, можна отримати окремі групи БАВ. Також встановлено, що хладони не витягують водорозчинних речовин (полісахариди, білки, фенольні сполуки та ін.). Тому шрот після обробки хладонами доцільно використовувати для отримання інших сполук, видобутих полярними розчинниками. Послідовна обробка сировини хладонами, потім більш полярними розчинниками (вода, водно-спиртові суміші, спирти, ацетон та ін) дозволить комплексно використовувати цінну рослинну сировину.

Видалення екстрагенту. При циркуляційному екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, іноді додають воду для видалення залишків екстрагенту і зниження температури перегонки. При екстрагуванні зрідженими газами, останні видаляють з концентрата, як було зазначено вище, за рахунок зменшення тиску. У результаті в випарнику отримують концентрат, який піддався купажуванню та стандартизації.

Купажування і стандартизація концентратів. Отриманий після екстрагування летючими екстрагентами продукт -ліпофільний комплекс купажируют соняшниковою олією в розрахункових кількостях до вимог НТД. При виробництві масла шипшини купажування не проводиться.

Адонизид. Получение адонизида в фармации. Для увеличения выхода лекарственных веществ из травы черногорки Ф. Д. Зильберг предложила видоизменить производство адонилена. Получаемый по ее методу препарат она назвала адонизидом; он представляет собой прозрачную жидкость слегка желтоватого цвета, имеющую горький вкус. На производство 1 т адонизида расходуют: Гидрата окиси алюминия 0,625 кг Травы горичвета резаной — 75 ЛЕД 383,7 Спирта этилового в пересчете на 100% 270 л Хлороформа медицинского (ГОСТ 5996—51) 171 кг Технологический процесс. Производство адонизида делится на следующие стадии. Измельчение. Сухую траву черногорки весенней измельчают при помощи «эксцельсиора». адонизид Приготовление извлекателя. Из мерников, не показанных на рисунке, в мерник-смеситель наливают хлороформ, 96° спирт и отгон (если имеется) в таких соотношениях, чтобы в смеси было 95 объемных частей хлороформа и 5 объемных частей спирта. Полученная жидкость впоследствии была названа Ф. Д. Зильберг универсальным извлекателем, потому что она относительно хорошо экстрагирует из растительного сырья все сердечные гликозиды. В то же время балластные вещества в эту смесь переходят в ничтожном количестве. Экстрагирование. Измельченную траву черногорки загружают через верхний люк в экстрактор 1. В него же наливают универсальный извлекатель — столько, чтобы вся трава была им покрыта. Смесь настаивают при температуре 45—50° С. Полученное извлечение из экстрактора по трубопроводам 2 или 3 поступает в испаритель (перегонный куб) 4. Испаритель нагревают глухим паром (через паровую рубашку). Отгоняемые пары по трубопроводу 6 переходят в холодильник 7, а оттуда в сборник 8 и в экстрактор 1. Кроме того, отгоняемые пары из котла по трубопроводам 5 и 6, по желанию, можно перегонять непосредственно в экстрактор. Такой метод экстрагирования принято называть циркуляционным. По этому методу экстрагирование протекает до полного истощения растительного сырья. После этого поступление извлекателя в экстрактор прекращают. Оставшееся извлечение по трубопроводу 3 спускают в испаритель. Извлекатель, впитавшийся в траву, отгоняют острым или глухим

паром. Пары извлекателя, пройдя холодильник 7, собирают в сборнике 8. Конденсат отстаивают и из него отделяют воду. После этого через нижний люк выгружают отработанный растительный материал, загружают экстрактор новым материалом, заливают его универсальным извлекателем и настаивают по предыдущему способу. Упаривание. Остаток полученного извлечения упаривают в том же испарителе или лучше — в отдельном вакуум-аппарате приблизительно до веса взятого для экстрагирования растительного материала. При этом в спирто-хлороформное извлечение из травы не переходят белки, углеводы, таниды и сапонины, а экстрагируются сердечные глюкозиды, хлорофилл, смолopodobные вещества, жиры, масла и органические кислоты. Во время упаривания, ввиду того, что в полученном извлечении остается большое количество хлороформа и спирта, часть растворившихся веществ выпадает в осадок и некоторое количество остается в растворе. Для того чтобы окончательно выделить водонерастворимые вещества, к кубовому остатку добавляют почти равное количество дистиллированной воды. Перегонку продолжают, лучше под вакуумом, до полного удаления спирта и хлороформа. Вследствие этого в осадок выпадают все не растворимые в воде вещества (смолы, жироподобные вещества, масла, хлорофилл и др.). При этом отгон, состоящий из хлороформа и других примесей, во избежание улетучивания хлороформа (ядовитое вещество) собирают в отдельный приемник — отстойник с плотно закрывающейся крышкой. Отстаивание и фильтрование. Водный раствор глюкозидов перекачивают в отстойник. По истечении некоторого времени жидкость сливают с осадка, пропускают сначала через бязь и бумагу, а затем через вакуум-фильтр, в который помещают два листа фильтровальной бумаги и насыпают на них слой окиси алюминия (последняя операция служит для удаления балласта из концентрированного водного раствора глюкозидов, причем окись алюминия адсорбирует глюкозиды лишь в весьма незначительном количестве). Перед фильтрованием мелкорастертый гидрат окиси алюминия слегка прокаливают. Это прокаливание заканчивают, когда с поверхности порошка перестают выделяться пары воды. По охлаждении окись алюминия сразу используют для адсорбции балластных веществ или пересыпают в банки с притертой пробкой.

Пакування, маркування. Продукт, відповідний вимогам НТД розфасовують у склотару з темного скла, добре закупорюють і маркують. Зберігають у прохолодному темному місці.

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

1. Вміти проводити розрахунки сировини та екстрагенту, скласти робочий пропис.
2. Завантажувати мацераційний бак і перколятор ЛРС та екстрагентом.
3. Отримувати настоянки різними екстракційними методами.
4. Визначати вміст етанолу за температурою кипіння настоянки та дистиляційним методом.
5. Скласти матеріальний баланс та технологічну схему виробництва отриманої настойки.

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Теоретичні основи екстрагування	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 216-223.
2.	Методи екстрагування.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 226-250.
3.	Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 250-256.
4.	Екстракти рідкі	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 256 -258.
5.	Екстракти густі та	Характеристика	Гладух Є.В., Рубан О.А.,

	сухі	вказаних понять	Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 258--270.
--	------	-----------------	--

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

Завдання 1. Приготування і дослідження екстракту звіробою масляного (звіробійне масло) (*Extractum Hyperici oleosum. Oleum Hyperici*)

Завдання 2. Скільки сировини і екстрагента необхідно взяти для приготування 425 л рідкого екстракту методом прискореної дробної мацерації за типом противотока? У яких кількостях слід подавати в 1-й перколятор чистий екстрагент при кожному завантаженні? $K = 2,5$.

4. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.

- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.
- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С.О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.
- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.

- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишне夫ська,

- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

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

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишне夫ська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.

- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.

- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.

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

Електронні ресурси:

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

- fp.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»

- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»

- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 6

Тема: «Виробництво препаратів під тиском»

Мета: вивчити особливості технології промислового виробництва препаратів під тиском, вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виробництва препаратів під тиском.

Основні поняття: *Аерозолі* – найдрібніші краплинки рідини або тверді частинки, що знаходяться в зависнутому стані в газоподібному середовищі.

Активні діючі речовини – це основна частина лікарського засобу, що знаходяться під тиском, а всі інші компоненти – допоміжні і застосовуються з метою видачі активних діючих інгредієнтів в необхідній формі.

Розчинники – застосовують з метою розчинення активних діючих речовин і забезпечують за допомогою пропеленту розподіл невеликої кількості розчину ЛР у великому об'ємі повітря.

Допоміжні речовини – до цієї групи відносяться емульгатори, ПАР, солубілізатори, консерванти, консистентні речовини та інші. Вони призначені для забезпечення належної якості аерозолі, створення необхідної форми вивільнення аерозольної упаковки і більш ефективного використання аерозолі.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ємкість для фасування, приклади пакування.

План:

5. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

6. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;

- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.
- питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Основні нормативно-технічні документи, які регламентують діяльність технолога і застосовуються для приготування лікарських препаратів під тиском;
2. Способи приготування лікарських засобів під тиском;
3. Стадії технологічного процесу (загальні і часткові); стабільність лікарських засобів під тиском.
4. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги.

7. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

1. 1. Класифікація аерозолів, переваги та недоліки.
2. Допоміжні речовини, що використовуються при їх виробництві.
3. Технологічна схема виробництва; обладнання, що використовується.
4. Контроль якості аерозолів.
5. Основні компоненти аерозольних упаковок, типу клапанно-розпилювальної системи, класифікація пропелентів та аерозольних концентратів.
6. Виробництво аерозолів, контроль якості згідно з ДФУ.

Зміст заняття

Фармацевтичні препарати, що знаходяться під тиском, - препарати, в яких діючі та допоміжні речовини знаходяться під тиском газу-витіснювача (пропелента) в аерозольному балоні, герметично закупореному клапаном. Препарати з аерозольної упаковки отримують у вигляді диспергованих у газовому серединний рідких і інсрдих частинок, цін і плівок. Бони

призначаються для інгаляцій, нанесення на шкірний покрив, введення у порожнину тіла та ін.

Існує кілька *класифікацій* препаратів під тиском:

- 1) Залежно від фізико-хімічних властивостей складу їх класифікують на дво- і трифазні системи. У двофазних системах рідка фаза зазвичай являє собою розчин діючих речовин у пропеленті або суміші пропелента з розчинником, тобто ця система має дві фази: газоподібну і рідку. У трифазних перебувають три окремі фази: газоподібна, тверда і рідка
- 2) Залежно від розміру частинок дисперсної фази, їх поділяють на розпилювальні (діаметр частинок до 50 мкм, концентрація пропелента - до 80%), душові (діаметр частинок до 200 мкм, концентрація пропелента - 30-70%) і пінні (діаметр частинок понад 200 мкм, концентрація пропелента - до 30%).
- 3) Залежно від застосування аерозолі бувають медичними й фармацевтичними.

Виробництво лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у вигляді розчинів складається з декількох стадій: приготування розчину активного компонента (концентрату), звільнення його від нерозчинних домішок, фасовки в контейнери, герметизації, заповнення пропелентом, перевірки на міцність і герметичність, стандартизації, оформлення упаковки для подальшого транспортування.

Аерозоль — це лікарський засіб, який знаходиться під тиском газу в спеціальних контейнерах, містить одну або більше діючих речовин. Тиск, необхідний для виходу лікарського засобу з контейнера, забезпечують пропеленти. Лікарські засоби, які знаходяться під тиском, являють собою розчин, емульсію або суспензію; вони призначені для місцевого нанесення на шкіру, слизові оболонки або для інгаляцій. До їх складу, крім лікарських речовин, можуть входити і допоміжні — емульгатори, розчинники, а також ковзні речовини, які оберігають клапан від засмічування. Лікарські аерозолі поділяються на фармацевтичні і медичні.

Фармацевтичний аерозоль - це готова лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи і вмісту різної консистенції, здатного за допомогою пропелента виводитися з балона. До складу аерозоля входять лікарські, допоміжні речовини і обов'язково один або декілька пропелентів.

Медичний аерозоль - це аерозоль одного або декількох лікарських препаратів у вигляді рідких або твердих частинок, що отримуються за допомогою спеціальних стаціонарних пристроїв, призначених для інгаляційного введення в умовах лікувального закладу.

За призначенням фармацевтичні аерозолі класифікують на наступні групи: інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні,

гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні та ін.). Велика популярність лікувальних аерозолів пояснюється цілим рядом переваг, які вигідно відрізняють їх від інших лікарських форм:

- висока ефективність дії при порівняно малих витратах лікарських речовин. Посилення їх активності відбувається за рахунок розпилювання препарату, що у багато разів збільшує його вільну поверхню;

- при розпилюванні відбувається утворення приблизно однакових за розміром частинок, що дає можливість регулювати їх величину; це особливо важливо для лікування бронхіальної астми і захворювань органів дихання;

- за допомогою спеціальних клапанів можна дозувати різні лікарські речовини;

- балон повністю герметизований, що оберігає речовини від коливань атмосферних умов, висихання, забруднень і т.д.,

- при упаковці препарату в стерильних умовах зберігається стерильність на час всього терміну придатності;

- лікарські речовини з аерозолів швидко всмоктуються і можуть використовуватися для надання швидкої допомоги;

- економічною перевагою є висока ефективність дії у поєднанні зі скороченням витрати діючих речовин;

- можливість наносити лікарські речовини безпосередньо на уражені ділянки;

- отримання продуктів у вигляді дрібних бризок, пін, порошків і т.д. відкриває широкі можливості для застосування аерозолів у різних областях медицини;

- аерозольний спосіб застосування простий, не викликає хворобливих відчуттів.

Для створення аерозолів використовується велика кількість найрізноманітніших хімічних речовин. Всі вони можуть бути розділені на п'ять основних груп: активні діючі, розчинники, ароматизатори, допоміжні речовини і пропеленти.

Активні діючі інгредієнти є головною частиною будь-якої аерозольної рецептури. Решта всіх інгредієнтів - допоміжні і служать для їх видачі в необхідній формі.

Для приготування різноманітних аерозольних препаратів широко застосовуються органічні розчинники і вода, які служать для отримання розчину активної речовини і забезпечують за допомогою пропелента розподіл невеликої його кількості у великому об'ємі повітря. Для надання приємного і маскуванню неприємного запаху до складу аерозолу можуть входити пахучі речовини. Тип запахника (ароматизатора) повинен відповідати природі продукту, для якого

вона призначена. Як аромати можуть використовуватися бензальдегід, різні есенції, ефірні масла та ін.

До групи допоміжних речовин відносять поверхнево-активні речовини (емульгатори, солубілізатори), консерванти, консистентні речовини та інші. Вони призначені для забезпечення належної якості аерозолю, створення необхідної форми вивантаження упаковки і ефективнішого використання препарату. Важливе значення для видачі аерозольного продукту мають розсіюючі, або свакуюючі гази, за допомогою яких усередині балона створюється тиск. Ці гази називаються пропелентами.

Пропеленти класифікуються за величиною тиску насиченої пари, за агрегатним станом при нормальних умовах і за хімічною природою.

Залежно від тиску насиченої пари їх можна поділити на основні і допоміжні. Індивідуальні речовини, які при 20 °С можуть давати внутрішній надмірний тиск в упаковці не нижче 2 атм, називаються основними пропелентами. До них відносяться фреон-12, -22, -142, а також пропан, ізобутан та ін. Для зниження тиску основні пропеленти комбінуються з допоміжними, які мають тиск насиченої пари близько 1 атм. і окремо не можуть служити виштовхуючими агентами. До них відносяться фреон-11, -114, -21, бутан та ін.

За агрегатним станом усі речовини, що використовуються як пропеленти, діляться на три основні групи.

1. Зріджені гази:

- а) фторорганічні сполуки (фтор і фторхлорвуглеводні, або інакше - фреони);
- б) вуглеводні парафінового ряду (пропан, бутан, ізобутан);
- в) хлоровані вуглеводні (вінілхлорид, метилхлорид та ін.).

2. Стиснені (труднозріджувані) гази. Сюди відносять азот, закис азоту, двоокис вуглецю та ін.

3. Леткі органічні розчинники (метиленхлорид, етиленхлорид та ін.).

У фармацевтичних аерозольних препаратах найширше як пропеленти використовуються фреони.

Аерозольна упаковка складається з балона, клапана і вмісту. Балон, що містить розчин, суспензію або емульсію лікарського препарату і пропелент, герметично закритий клапаном з розпилюючою головкою.

У вміст балона занурена сифонна трубка, призначена для подачі лікарського препарату до отвору в штоку клапана. Клапан дозволяє регулювати дозу лікарського препарату. Над вмістом у балоні знаходиться шар стисненого газоподібного пропеленту, що тисне на вміст, стінки балона і сприяє виведенню лікарського препарату.

При легкому вертикальному натисненні на головку клапана або ж при невеликому її нахилі убік (залежно від конструкції клапана) з отвору в головці видається конусний струмінь або стрічкоподібна маса. Залежно від вмісту балона струмінь може нагадувати туман (розчини лікарських речовин), дим або пил

(суспензії). Стрічкоподібна маса може представляти рясну піну або видавлений з труби “черв’ячок” (емульсії, мазі, креми).

Клапан аерозольної упаковки повинен забезпечувати її герметичність при тиску в балоні до 20 кгс/см². Він може бути пружинним і безпружинним.

За принципом видачі вмісту балона клапани діляться на дозуючі і багаторазової безперервної дії. За призначенням - для рідких і в’язких систем, для суспензій, пін та ін.

Залежно від матеріалу, з якого виготовлені балони, їх поділяють на декілька груп: металеві, скляні, пластмасові і комбіновані.

Місткість упаковок може бути різною: від 3 мл до 3 л, крім скляних, місткість яких обмежена 300 мл.

Металеві балони виготовляють найчастіше з алюмінію, внутрішню поверхню їх покривають захисними лаками. Для цих цілей застосовують різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або сополімери.

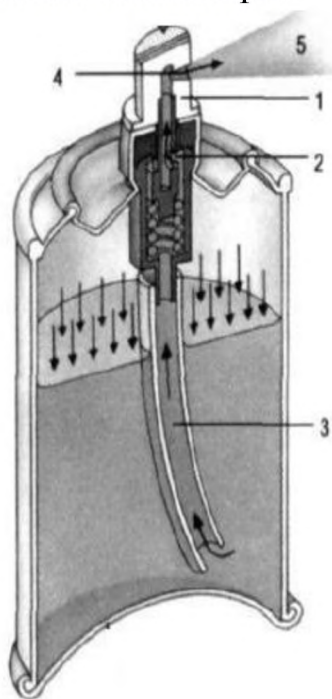


Рис. 8. Устрій аерозольного балон у:
1 – голівка клапану; 2 – клапан; 3 – сифонна трубка; 4 – сопло; 5 – речовина, що розпилюється.

За кордоном застосовується великий асортимент пластмасових балонів з поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду, дель- рину, целкону та ін.

Залежно від ступеня змішуваності компонентів основної рецептури з пропелентом, аерозолі поділяють на аерозолі-розчини, аерозолі- емульсії, аерозолі-суспензії та комбіновані системи.

Виробництво аерозолів включає виготовлення балонів, клапанно-розпилювальних систем, підготовку нропелентів або їх сумішей, концентратів, заповнення аерозольних балонів і контроль їх якості.

Виробництво алюмінієвих моноблокових балонів здійснюється шляхом формування їх з плоских заготовок на пресах ударного типу, а формування горловини балона проводиться на спеціальних багато-шпіндельних конусоутворюючих автоматах. При цьому виконується 12-14 і більше операцій залежно від діаметру балона.

Виготовлення скляних балонів проводиться з нейтрального боросилікатного скла НС-1 або НС-2 на автоматичних високопродуктивних еююформувальних машинах. Процес їх виробництва пов'язаний з подвійним відпалом у горизонтальних печах з температурним максимумом 640-650°C, для усунення або ослаблення залишкової внутрішньої напруги скла.

Після формування скляні балони покривають поліетиленовим або полівінілхлоридним захисним покриттям.

Пластмасові аерозольні балони виготовляють методом вакуум-формовки (моноблокові) або лиття під тиском на формувальних або литтєвих машинах.

Клапанно-розпилювальні системи виготовляють на заводах з переробки пластмас.

Стандартна клапанно-розпилювальна система має такі елементи:

- *Розпилювач (насадка)* служить для приведення клапана в дію і для розпилювання ліків. Він може бути різної конструкції і конфігурації, залежно від того, який агрегатний стан повинні мати ліки і який шлях їх введення.
- *Шток* служить для відкриття і закриття клапана. Порожнина штока є частиною камери розширення.
- *Манжета* герметизує місця з'єднання штока з отвором у чашці (капсулі) клапана і одночасно є ніпелем, що закриває або відкриває отвір у штоці.
- *Корпус* - місце, де зібрано всі деталі, а його порожнина - частина камери розширення.
- *Сифонна трубка* служить для подачі вмісту з нижньої частини балона до клапана.
- *Прокладка* герметизує місця кріплення клапана на балоні.
- *Чашка (або капсула)* призначена для збірки всіх деталей клапана і кріплення його на балоні.

За способом евакуації препарату клапани поділяють на клапани безперервної і дозуючої дії, які у свою чергу класифікують на:

- *клапани стандартні* - застосовуються для евакуації продуктів парфюмерно-косметичної, хімічної, фармацевтичної, харчової промисловості, товарів кожгалантереї тощо;
- *клапани універсальні* - розпилюють вміст під будь-яким кутом і застосовуються для евакуації продуктів хімічної і парфюмерно-косметичної промисловості;

- *клапани реверсивні* - розпилюють вміст тільки в переверненому положенні і застосовуються переважно для евакуації продуктів фармацевтичної промисловості.

Принцип дії стандартного аерозольного клапана полягає в наступному: клапан приводиться в дію натисканням на розпилювальну головку вертикально вниз. Разом з головкою рухається вниз шток, стискаючи пружину. Отвір у штоку потрапляє, з-під гумової прокладки в порожнину кишені, заповненої продуктом. У цей отвір прямує продукт і через порожнину штока поступає в головку для розпилювання. При звільненні головки пружина піднімає шток вгору і дія клапана припиняється.

На сьогодні визначилися 4 альтернативні напрями створення нешкідливих агентів-випусквачів (пропелентів), розроблено нові методи розпилювання, вдосконалюються наявні конструкції аерозольних упаковок:

- упаковки з сировини, ЩО не містять фенолу: насичені парафінові вуглеводні метанового ряду (пропан, бутан, ізобутан) і стиснені гази (азот, закис азоту, двоокис вуглецю та ін.);
- балони, в яких пропелент відокремлений від продукту і не виділяється у навколишнє середовище (рис. 2);
- упаковки з механічним розпилювачем помпового типу;
- стискувані полімерні й інші балони.



Рис. 2. Двокамерні аерозольні упаковки:

- а - аерозольна упаковка з поршнем;
- б - аерозольна упаковка з вкладишем;
- в - аерозольна упаковка з внутрішнім мішечком.

Технологія приготування аерозолів складається з таких стадій (див. технологічну блок-схему виробництва аерозолів):

1. підготовка виробництва;
2. підготовка сировини і розчинника;
3. підготовка балонів до наповнення;
4. приготування і очищення аерозольного концентрату;
5. фасування концентрату в балони;

6. закупорювання аерозольних балонів;
7. заповнення аерозольних балонів пропелентом;
8. перевірка балонів на міцність і герметичність;
9. контроль якості препаратів під тиском;
10. пакування, маркування готової продукції.

Стандартизація:

- органолептичний контроль (зовнішній вигляд, контроль на наявність механічних включень);
- фізико-хімічний контроль (внутрішній тиск балона, герметичність, визначення відсоткового виходу вмісту контейнера, визначення середньої маси препарату в одній дозі (для дозувальних клапанів), визначення дисперсності частинок аерозолю, норми наповнення балона);
- хімічний контроль (якісний і кількісний аналіз діючих речовин);
- біологічний контроль

Приготування і транспортування сумішей пропелентів.

Найбільш складними і специфічними операціями для підприємств по виробництву аерозольних упаковок є приготування сумішей зріджених пропелентів і подача їх на лінію наповнення. В Росії підприємствами хімічної промисловості організовано виробництво тільки однієї суміші, хладонів 11 і 12 у співвідношенні 50 : 50. Якщо ж рецептура передбачає інше співвідношення хладонів або інших сумішей, їх готують різними способами на спеціальних дільницях.

Для транспортування (подачі) пропелентів на лінію наповнення застосовують два способи:

1) передавлювання пропеленту з місткості, в якій він зберігається, за допомогою надлишкового тиску, що створюється в місткості або азотом, або нагрітими парами самих хладонів;

2) перекачування насосами.

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лікарських речовин, у реакторах з теплообмінником і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється відстоюванням, фільтрацією або центрифугуванням.

Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при нагріванні, очищення — під тиском. У разі застосування летких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин проводять у закритих реакторах, а фільтрацію — під тиском. До складу систем можуть входити стабілізатори і консерванти. Стандартизацію концентратів-розчинів здійснюють з урахуванням відсоткового вмісту діючих речовин або за густиною розчину.

Вирішальним чинником у технології лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у вигляді розчинів є тиск усередині контейнера, контроль за яким може

служити кількісною характеристикою деяких фізико-хімічних властивостей: повноти видачі вмісту, дисперсності, а також розчинності пропеленту в концентраті. Чим більша спроможність концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в контейнері.

Випробування лікарських засобів, що знаходяться під тиском, на заводах проводиться відділом якості відповідно до НТД на даний препарат. Необхідно відзначити, що якість цієї групи препаратів залежить від багатьох чинників і вимагає особливої форми контролю, тому що після закупорки контейнера неможливо внести зміни до складу препарату.

Стандартизація лікарських засобів, що знаходяться під тиском, містить у собі декілька видів контролю: органолептичний, фізико-хімічний, хімічний, мікробіологічний і біологічний контроль (за наявності в складі серцевих глікозидів та ін.).

Внутрішній тиск в контейнері повинен відповідати вимогам окремої статті. Його визначають манометром, клас точності якого має бути 2,5. Заповнені упаковки перевіряються на міцність і герметичність.

Якісні та кількісні показники контролюються методами аналізу окремих інгредієнтів лікарського засобу.

Контейнери при їх транспортуванні мають свої специфічні особливості порівняно з чинними правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримувати зазначені на упаковці та в технічній документації умови зберігання (уникати ударів, впливів прямих сонячних променів і високої температури).

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, пакують у міцні дерев'яні ящики, якщо препарат вогнебезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається транспортна тара з картону.

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Загальна характеристика і класифікація аерозолей.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 432 - 434.
2.	Будова аерозольного	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова

	пакування.		технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 434-439.
3.	Пропеденти, що застосовуються в аерозольних системах	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 440-442.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

Завдання 1. Визначте середню масу однієї дози, що видається аерозолем, якщо маса балона з розпилювачем складає 35,05 г, а після 15 натискань - 30,15 г. Поясніть причини, які під час натискання на шток дозуючого клапана можуть не забезпечувати порційний викид вмісту балона.

Завдання 2. Складіть робочий пропис для отримання 600 упаковок препарату «Інгаліпт», якщо Кросх, на стадії приготування аерозольного концентрату і його фасування становить 1,025, а на стадії заповнення балонів пропелентом - 1,012.

8. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.

- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.

- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

- 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.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.

- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С.О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.

- Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.

- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,

- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

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

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.

- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.

- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.

- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.

- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.

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

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fr.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2016 р.