

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Частина III

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для семінарських занять провізорів
передатестаційного циклу зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя

2018

УДК 615.014(075.8)
С 51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 5 від «24» травня 2018 р.)*

Автори:

О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін

Рецензенти:

Володимир Володимирович Нагорний - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Олександр Іванович Панасенко - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Малюгіна О. О., Смойловська Г. П., О. В. Мазулін

С51 **Фармацевтична технологія** : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 3 / О. О. Малюгіна Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 92 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**: III частина до семінарських занять провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про стан виробництва стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів у фармацевтичній галузі України, охарактеризовані основні види стерильних та асептично виготовлених препаратів та шляхи оптимізації їх виробництва. Надані основні характеристики ліків з твердим дисперсним середовищем.

УДК 615.014(075.8)

© О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська,
О. В. Мазулін, 2018.
©Запорізький державний медичний університет,
2018.

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 9. Основні питання оптимізації технологічних процесів стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів	6
Тема 10. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти ліків із твердим дисперсним середовищем	54

Вступ

Навчальний посібник для семінарських занять передатестаційних курсів провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» розроблений у відповідності з планом та програмою, затвердженою МОЗ України, робочим навчальним планом ПАЦ зі спеціальності «Загальна фармація».

Навчальний посібник охоплює інформацію стосовно 2 тем семінарських занять, що відповідають робочій програмі з дисципліни «Фармацевтична технологія». Перша тема стосується стану виробництва стерильних та асептично виготовлених ліків як у аптечних умовах, так і у фармацевтичній промисловості України. Також дана тема надає знання щодо лікарських засобів для парентерального застосування та ліків з антибіотиками, висвітлює шляхи оптимізації технології стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів. Друга тема розкриває питання біофармацевтичних та фармакокінетичних аспектів ліків із твердим дисперсним середовищем. У посібнику розглядається класифікація твердих лікарських засобів, характеристика окремих представників даної групи ліків.

До кожної теми наданий докладний інформаційний матеріал відносно кожного з питань, що розглядаються. Запропоновані тестові завдання та завдання до семінарського заняття з прикладами вирішення, які спираються на теоретичні знання та практичні навички провізорів.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблений з урахуванням другого видання Державної Фармакопеї України; Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки» та Наказів МОЗ України.

Перелік скорочень

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
АФЦ	–	ацетилфталілцелюлоза
БАР	–	біологічно активна речовина
ВМС	–	високомолекулярна сполука
ГПМЦ	–	гідроксипропілметилцелюлоза
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
КМЦ	–	карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	–	лікарський засіб
ЛП	–	лікарський препарат
ЛПЗ	–	лікувально-профілактичний заклад
ЛР	–	лікарська речовина
ЛФ	–	лікарська форма
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МФЦ	–	метилфталілцелюлоза
НТД	–	нормативно-технічний документ
ОПМЦ	–	оксипропілметилцелюлоза
ПАР	–	поверхнево активна речовина
ПВП	–	полівінілпіролідон
ПЕГ	–	поліетиленгліколь
ППК	–	паспорт письмового контролю
РЛЗ	–	рідкі лікарські засоби
ТС	–	терапевтична система
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт

Тема 9. Основні питання оптимізації технологічних процесів стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен знати поняття про стерильні та асептично виготовлені ліки, їх класифікацію та особливості виготовлення, вимоги щодо організації виробництва різних видів стерильних лікарських засобів в умовах аптек.

Питання для контролю знань

1. Поняття про стерильні та асептично виготовлені лікарські препарати. Визначення та класифікація.
2. Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів.
3. Лікарські засоби для парентерального застосування.
4. Лікарські засоби з антибіотиками як особливий випадок стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів.
5. Шляхи оптимізації технології стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів.

Інформаційний матеріал

Поняття про стерильні та асептично виготовлені лікарські препарати. Визначення, класифікація.

За визначенням Настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки», **стерильність** – відсутність живих організмів. До **стерильних лікарських засобів** відносять такі лікарські засоби, у яких відсутні живі організми. Умови випробування на стерильність наведені в Державній фармакопеї України (ДФУ), в Європейській фармакопеї.

Асептика – певні умови роботи, комплекс організаційних заходів, спрямованих на попередження потрапляння збудників інфекції при виготовленні ліків, хірургічних операціях, перев'язках, ендоскопії та інших лікувальних і діагностичних процедурах.

Асептичні лікарські засоби – лікарські засоби, які при виготовленні не витримують термічної стерилізації чи самі мають бактерицидну дію та виготовляються в асептичних умовах.

До групи стерильних та асептично виготовлених ЛЗ відносять ліки різних дисперсних систем: водні та олійні розчини, суспензії та емульсії, порошки, таблетки, імпланти та ін. Усі ці ЛФ характеризуються відсутністю мікроорганізмів та їх спор.

Необхідність отримання таких ЛЗ обумовлена особливістю застосування – введення з порушенням цілісності шкіри та слизових покривів та введення пацієнтам, вразливим до інфекції (немовляти, тяжко хворі та ін.), або складу (в присутності мікроорганізмів вони втрачають свою активність, руйнуються). Таким чином, лікарські засоби, що виготовляються у стерильних або асептичних умовах, поєднують у собі такі групи лікарських засобів:

- лікарські засоби для парентерального застосування,
- очні лікарські засоби,
- лікарські засоби, що призначені для застосування на раньовій поверхні, після хірургічних втручань та ін.,
- лікарські засоби для новонароджених та дітей першого року життя,
- лікарські засоби, особливо вразливі до мікробної контамінації – ЛФ з антибіотиками, препарати крові, сироватки, а вакцини та ін.

Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів

Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських

препаратів може здійснюватися як в умовах аптеки, так і в умовах фармацевтичного виробництва.

Виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки регламентується Настановою «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів» (СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015) та наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», в умовах фармацевтичного виробництва - Настановою «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (Додаток 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів»), вимогами ДФУ та іншими нормативними документами. Ці документи регламентують загальні питання організації виготовлення стерильних (асептичних) ЛП, а саме: вимоги до персоналу, приміщення та обладнання, принципові елементи технологічного процесу та контроль якості.

Належне виробництво лікарських засобів залежить від людей. Для виробництва стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів необхідний персонал, який має достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Відповідальність кожного співробітника повинна бути чітко визначена та документована. Весь персонал проходить первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, у тому числі інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

Слід зауважити, що Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» містить більш докладно викладений розділ «Персонал», який включає підрозділи *Принцип*, *Загальні вимоги*, *Керівний персонал (у т. ч. уповноважена особа)*, *Навчання*, *Гігієнічні вимоги до персоналу*, *Консультанти*. У той же час Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів» містить у розділі «Персонал» підрозділи *Принцип* та

Загальні вимоги, до яких на відміну від Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» доданий опис одягу для приміщень відповідного класу чистоти. У Настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» цей аспект винесений до Додатку 1.

Для забезпечення дотримання належних умов виготовлення лікарських засобів необхідно, щоб технологічний одяг персоналу відповідав процесу і класу робочої зони, а також захищав продукцію від контамінації, а саме:

Клас D: волосся повинне бути закрите, вдягають звичайний технологічний одяг і відповідне взуття чи бахіли. Необхідно вжити всіх заходів для запобігання будь-якої контамінації чистої зони ззовні.

Клас C: волосся повинне бути закрите, вдягають комбінезон або брючний костюм, який щільно прилягає до зап'ясток і має високий комірець, а також відповідне взуття чи бахіли. Одяг повинен бути виготовлений з тканини, з якої не повинні відокремлюватися волокна чи частинки.

Клас A/B: головний убір повинен повністю закривати волосся і бути прикріпленим до комірця костюму, на обличчі необхідно носити маску для запобігання поширення крапель, на руках — простерилізовані й не посипані тальком гумові чи пластикові рукавички, на ногах — простерилізовані чи продезінфіковані бахіли, при цьому нижні краї брюк повинні бути заправлені у бахіли, а рукави одягу — в рукавички. Із технологічного одягу не повинні відокремлюватися волокна чи частинки, він має затримувати частинки, що відділяються від тіла співробітника.

У чистих зонах забороняється носити наручні годинники і ювелірні прикраси через неможливість їх належної санітарної обробки, використовувати косметику (частинки косметичного засобу можуть контамінувати лікарський засіб або вступити у взаємодію з АФІ, наявним у повітрі робочої зони).

Розділ «Приміщення та обладнання» містять принципові моменти, що стосуються складу, розташуванню та конструкції приміщень та обладнання фармацевтичного виробництва. Додаток 1 Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» також містить додаткові вимоги до приміщення та обладнання, що використовуються у виробництві стерильних лікарських засобів.

Для виробництва стерильної продукції виділяють 4 зони (рис. 1).

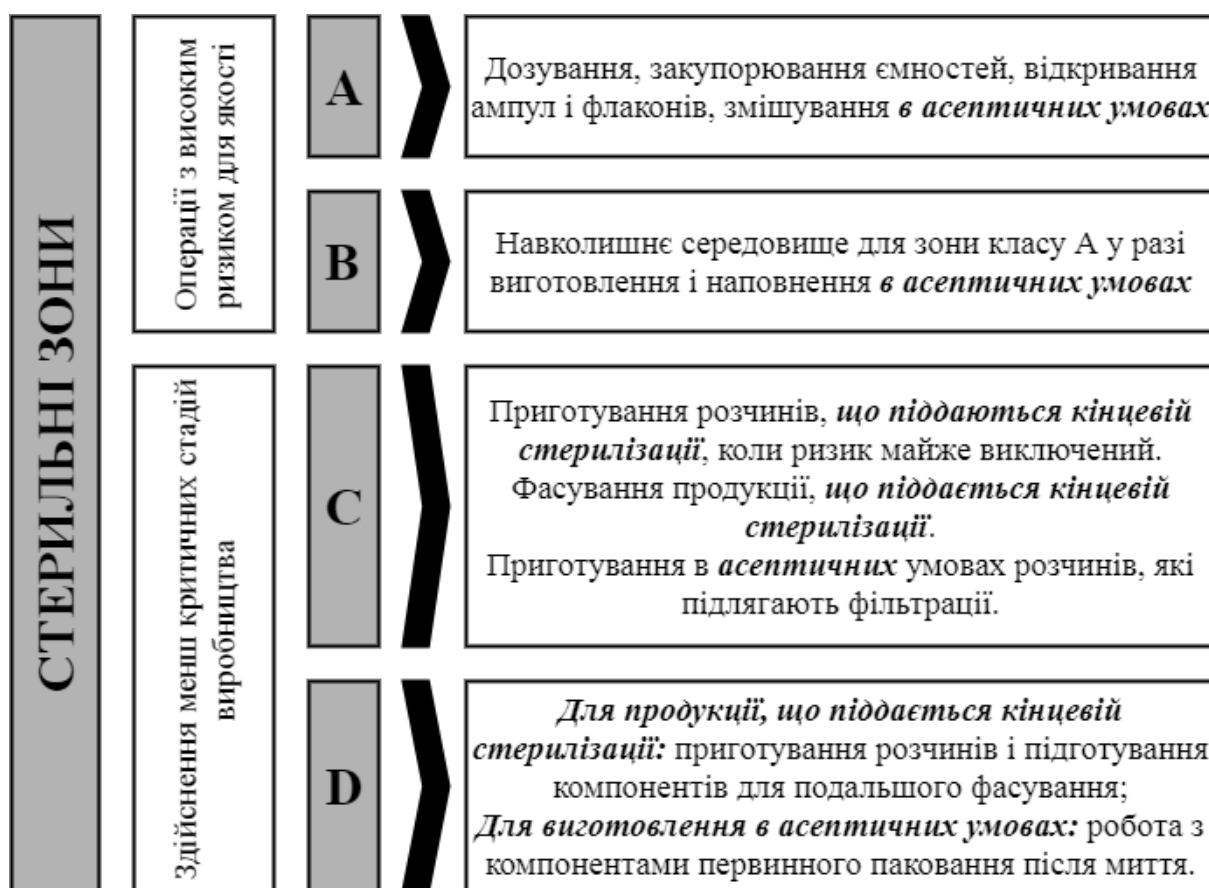


Рис. 1. Стерильні зони та приклади операцій, що у них проводяться

При проектування нових фармпідприємств зарубіжними проектувальниками передбачається додаткова контрольована **зона чистоти K**, до якої належать виробничі приміщення або

навколишня зона візуального контролю і пакування продукції, матеріальний шлюз у зону D, карантинні і складські приміщення зберігання сировини, матеріалів, первинного пакування і напівпродуктів з контролюванням і фіксацією критичних параметрів.

Вимоги Належної виробничої практики докладно регламентують клас чистоти приміщень для ряду виробничих операцій.

Підготовка компонентів та виготовлення більшої частини **продукції, що піддається кінцевій стерилізації** здійснюється принаймні в навколишньому середовищі класу D, а якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, приготування слід здійснювати у навколишньому середовищі класу C. Дозування перед остаточною стерилізацією слід здійснювати також у навколишньому середовищі класу C. Якщо існує підвищений ризик контамінації продукції з навколишнього середовища, наприклад, коли операція дозування відбувається повільно, або контейнери мають широке горло чи неминуче знаходяться відкритими більше декількох секунд перед герметизацією, наповнення слід здійснювати в зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією необхідно, як правило, здійснювати в навколишньому середовищі класу C.

При виготовленні лікарських засобів **в асептичних умовах**, роботу з компонентами (первинного пакування) після миття слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу D. Обробка стерильної вихідної сировини і компонентів, якщо в подальшому не передбачена стерилізація або стерилізуючі фільтрація, здійснюється в робочій зоні класу A з навколишнім середовищем класу B.

Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, слід проводити в навколишньому середовищі класу С; якщо стерилізуюча фільтрація не проводиться, то підготовка матеріалів і виготовлення продукції необхідно здійснювати в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

Проводити обробку і фасування продукції, приготованої в асептичних умовах, слід в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В. При цьому передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів із продукцією до завершення процесу закупорювання слід здійснювати в зоні з навколишнім середовищем класу В або у робочій зоні класу А, або в герметичних передатних боксах.

Виготовлення і фасування стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій необхідно проводити в робочій зоні класу А, яка знаходиться в навколишньому середовищі класу В, якщо продукція знаходиться у відкритих ємностях і в подальшому не піддається стерилізуючій фільтрації.

Частково закупорені флакони із ліофілізованою продукцією слід обробляти в умовах класу А протягом всього часу доки не буде повністю вставлено пробку.

Що стосується виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, то приміщення асептичного блоку мають бути максимально ізольовані від інших приміщень та раціонально взаємозв'язані між собою. Доступ до асептичного блоку повинен мати тільки персонал з відповідною кваліфікацією та повноваженнями.

Виготовлення стерильних або асептичних лікарських засобів в умовах аптеки здійснюють за рецептом лікаря чи на вимогу ЛПЗ за загальними інструкціями. Принципова схема наведена на рис. 2.



Рис. 2. Принципова схема виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки

В умовах фармацевтичного виробництва виготовлення ЛЗ здійснюється за чітко встановленими методиками, які повинні відповідати принципам належної виробничої практики та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

Для виготовлення використовуються лікарські речовини, що мають відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ, монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. До ряду субстанцій, що застосовуються для виготовлення ЛЗ, висувають додаткові вимоги. Наприклад, при виготовленні розчину натрію хлориду сухий порошок натрію хлориду прожарюють у сухожаровій шафі при температурі 180 °С протягом 2 год. Слід зауважити, що у чинному законодавстві такі

вимоги висуваються лише тими нормативними документами, що регламентують виробництво ЛЗ в умовах аптеки.

У виготовленні стерильних та асептичних ЛЗ широко використовуються такі розчинники, як вода очищена та вода для ін'єкцій, рослинні олії, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, спирт бензиловий, бензилбензоат, етилолеат та змішані розчинники (комплексні): водно-гліцеринові, спирто-водно-гліцеринові, суміші рослинних олій з бензилбензоатом, етилолеатом та інші, дозволені до медичного застосування.

Технологічні операції з виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів проводять в асептичних умовах за загальними правилами. Особливістю технологічного процесу ряду стерильно та асептично виготовлених лікарських засобів є стадії ізотонування та стабілізації.

Стабілізація – це 1) здатність зберігати властивості, що характеризують якість продукції відповідно до вимог нормативної документації, або 2) технологічний процес, спрямований на створення фармацевтичної дисперсної системи, здатної зберегти сталий стан, незважаючи на фізичні, хімічні та біологічні процеси, спрямовані на зміну фазового стану, хімічні та біологічні зміни.

Під час зберігання лікарських речовин та готових ЛЗ у них відбуваються фізичні, хімічні та біологічні процеси, які впливають на їх хімічний склад та фізичний стан, термін придатності препаратів та фармакологічну активність. Близько 90% усіх ЛЗ, що виробляються, вимагають стабілізації.

Стабільність – це здатність лікарського препарату зберігати фізико-хімічні властивості та фармакологічну активність, що передбачені вимогами Фармакопеї або НТД протягом терміну зберігання.

Стабільність ЛЗ, у першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і діючих речовин, складу скла ампул та флаконів, наявності кисню у воді і розчинах, рН розчинів, температури та часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов зберігання препарату тощо.

Основний принцип стабілізації ЛЗ – максимальне усунення чинників, що сприяють зміні лікарських речовин.

Збільшенню стабільності сприяють обґрунтований вибір лікарської форми, допоміжних речовин, технології, а також вивчення та максимальне усунення чинників, які сприяють зміні лікарської речовини.

Методи стабілізації розділяють на фізичні та хімічні (рис. 3, 4).

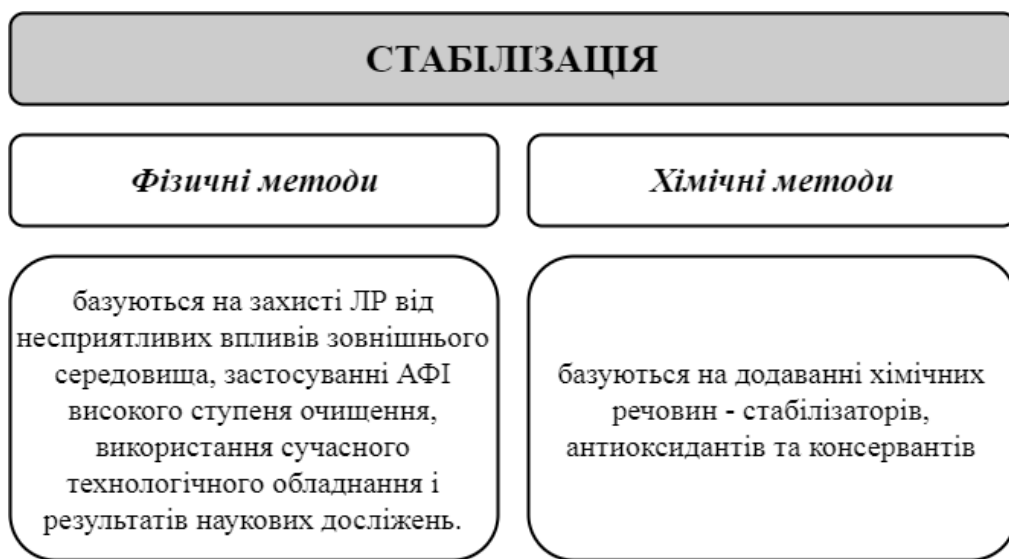


Рис. 3. Стабілізація лікарських засобів

Хімічні методи стабілізації засновані на приглушенні процесів розкладання лікарських речовин за рахунок зв'язування або нейтралізації тих хімічних сполук, які активують деструкцію лікарської речовини. Вони ґрунтуються на додаванні хімічних речовин – стабілізаторів, антиоксидантів та консервантів.

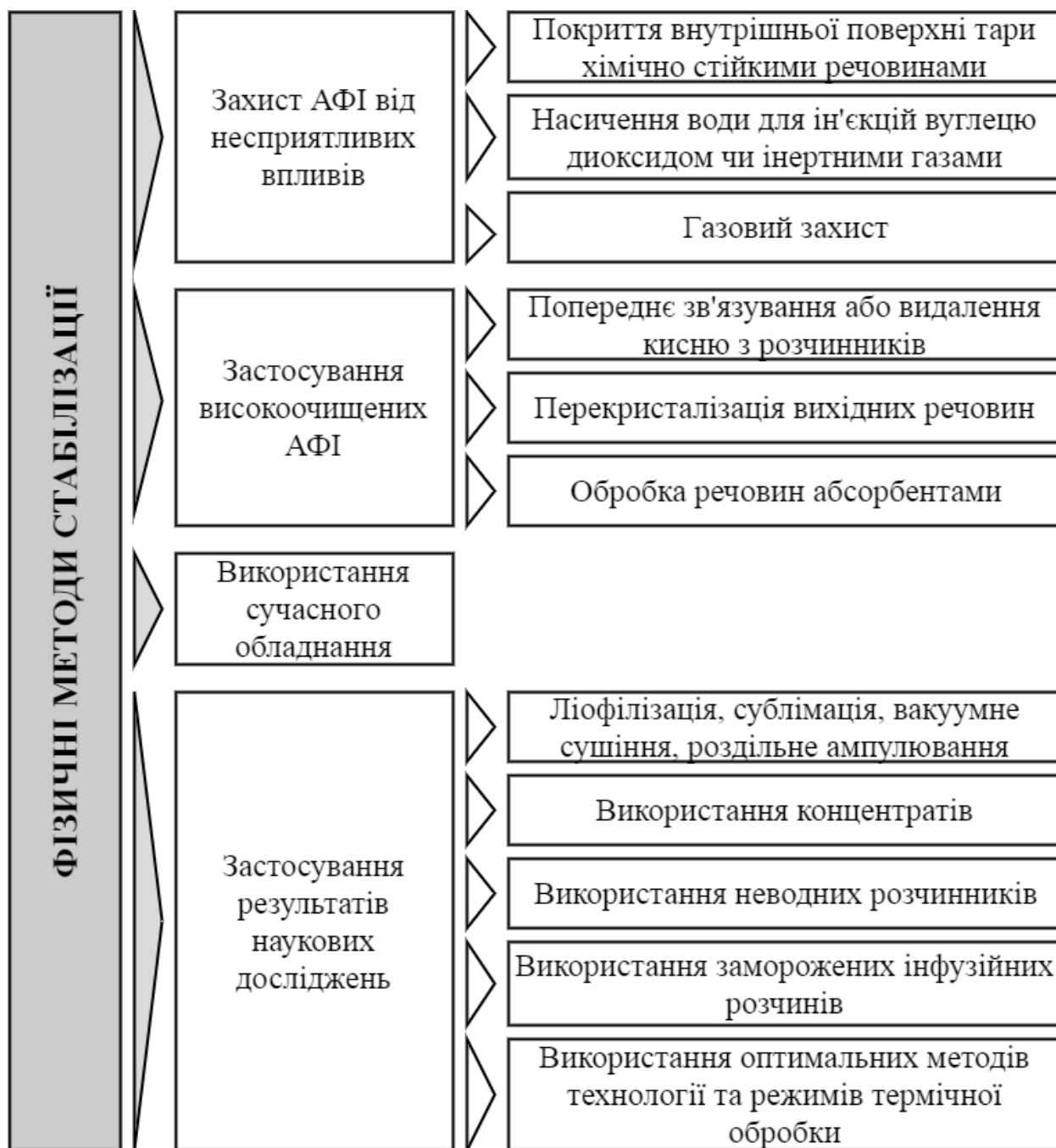


Рис. 4. Фізичні методи стабілізації

Стабілізатори (рис. 5) – це велика група різних за природою речовин, що відіграє важливу роль у виробництві фармацевтичних препаратів, які:

- обумовлюють консистенцію та стійкість різних видів дисперсних фармацевтичних систем (розчинів, суспензій, емульсій), у тому числі підвищують розчинність АФІ;

- підвищують стійкість хімічних сполук різної природи, у тому числі створюючи належні значення рН та попереджуючі окисно-відновні процеси;
- забезпечують стійкість препаратів до мікробної контамінації.



Рис. 5. Класифікація стабілізаторів

Стабілізатори повинні бути дозволені для застосування у медичній практиці. Вибір стабілізаторів у першу чергу залежить від природи ЛР та характеру процесів, що відбуваються у розчині.

До стабілізаторів висувають вимоги безпечності, терапевтичної індиферентності, розчинності, ефективності, хімічної чистоти, доступності.

Лікарські речовини, що потребують стабілізації через проходження у їх розчинах *гідролізу солей та омилення складних ефірів* розділяють на:

1. Розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами.
2. Розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами.

Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот у більшості випадків здійснюється додаванням розчину кислоти хлористоводневої 0,1 моль/л, що нейтралізує луг та зрушує рН розчину в кислу сторону, перешкоджаючи гідролізу, омиленню естерів, а також окиснюванню фенольних і альдегідних груп. Стабілізації кислотою вимагають розчини солей алкалоїдів азотистих і синтетичних азотистих основ, наприклад атропіну сульфату, скополаміну гідроброміду, гомотропіну гідроброміду, пілокарпіну гідрохлориду, фізостигміну саліцилату, новокаїну (прокаїну гідрохлориду), стрихніну нітрату, дибазолу. Водні розчини таких речовин зазвичай мають нейтральну або слабокислу реакцію.

Розчини солей сильних основ та слабких кислот втрачають стабільність через гідроліз з утворенням слабколужного середовища, внаслідок чого випадає осад або спостерігається помутніння розчину. Також гідролітичні процеси підсилюються розчиненням у воді карбон діоксиду з повітря. Такі ЛЗ стабілізують додаванням основ - розчину 0,1 моль/л натрій гідроксиду або натрію гідрокарбонату. Основних стабілізаторів потребують розчини натрію нітриту, натрію тіосульфату, натрію кофеїн-бензоату, теофіліну, еуфіліну та інші.

За необхідності оптимальні значення рН розчинів підтримуються не тільки додаванням розчину кислоти або основи, але й за допомогою буферних розчинів.

Буферні розчини (буфери) – розчини, здатні зберігати майже постійне значення рН при додаванні до них кислоти або лугу в незначних кількостях.

Застосування буферних розчинів у виробництві ЛЗ на наш час обмежене через можливість небажаних хімічних взаємодій з АФІ.

Також для стабілізації речовин, що піддаються гідролізу, запропонований шлях з використанням ПАР, наприклад, додавання амінопропіленгліколю або диметиламінопропіленгліколю при

виготовленні стабільного розчину теофіліну для ін'єкцій, стабілізація розчинів барбамілу додаванням 5% твіну-80, стабілізація фенобарбіталу з застосування поліетиленгілколю.

Важливим аспектом технології лікарських форм є стабілізація розчинів легкоокиснюваних речовин. Окисненню піддаються багато АФІ: похідні ароматичних амінів і фенотіазіну, алкалоїди й азотисті сполуки з фенольними оксигрупами та аміногрупами, ряд вітамінів, а також інші сполуки з рухливим атомом водню. Швидкість окиснення залежить від концентрації кисню, температури, рН середовища, наявності каталізаторів, агрегатного стану, концентрації речовин у розчині тощо.

Процес окиснення можна сповільнити, якщо ввести:

- речовини, які миттєво реагують з алкільними радикалами;
- сполуки, які миттєво реагують із пероксидними радикалами;
- речовини, що руйнують гідропероксида з утворенням молекулярних продуктів, які не утворюють вільних радикалів.

У фармацевтичній технології рідко застосовуються речовини, які переривають ланцюгову реакцію, тому що вони ефективні лише за повної відсутності кисню. Такі відновники використовуються для стабілізації олійних розчинів.

Речовини, що захищають лікарський засіб від пошкоджуючого впливу кисню та окисно-відновних реакцій, - **антиоксиданти**.

Існує декілька класифікацій антиоксидантів (рис. 6).

Відновники, або прямі антиоксиданти, поділяються на:

1. Речовини, що перешкоджають утворенню активних радикалів із гідропероксидів (фенол, амінофенол, анальгін, параамінофенол, нафтоли, ароматичні аміни).

2. Речовини, що руйнують гідропероксида, не зупиняючи ланцюговий процес окиснення, але, знижуючи швидкість розгалуження ланцюгів, сповільнюють окисні реакції (органічні

сполуки сірки, натрію сульфід, натрію метабісульфіт, натрію бісульфіт, унітіол, ронгаліт, тіосечовина та інші). Сполуки цієї групи леткі та можуть розкладатися при стерилізації.

3. Речовини, що обривають ланцюг окиснювання за реакцією з алкільними радикалами (хінони, нітросполуки, молекулярний йод). Ефективні лише при значній кількості кисню.

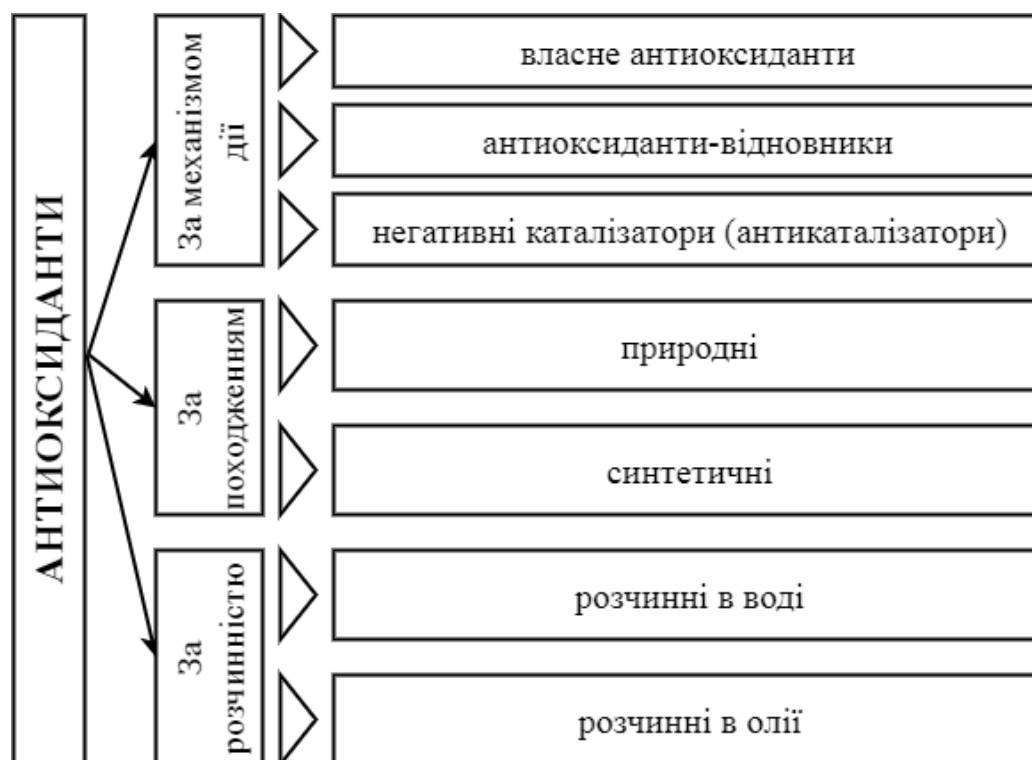


Рис. 6. Антиоксиданти

До антиоксидантів-відновників також належать алкоholes та феноли (хлорбутанол, кислота аскорбінова). Вони мають низький редокс-потенціал, тобто окислюються швидше, ніж ЛР та зв'язують кисень у розчині та повітряному просторі над ним.

Антикаталізатори – речовини, що здатні утворювати міцні внутрішньокмплексні водорозчинні сполуки з великою кількістю катіонів, які можуть переходити в ін'єкційні розчини зі скла первинних контейнерів, апаратури або бути присутніми в лікарській речовині як домішки.

Для стабілізації легкоокиснюваних речовин використовують комплекси: ЕДТА, трилон Б, тетацін-кальцій та деякі інші, що зв'язують катіони важких металів у комплекси, практично недиссоціюючі сполуки, неактивні відносно гідропероксиду.

Для стабілізації олійних розчинів, що легко окислюються, додають жиророзчинні антиоксиданти: бутилокситолуен, бутилоксіанізол, α -токоферол, пропілгалат, кверцетин. Для стабілізації олійних розчинів гормональних препаратів використовуються розчини бензилбензоату.

Для захисту лікарських засобів від окиснення використовують метод зменшення кисню у розчиннику та середовищі, додавання високомолекулярних речовин та антимікробних консервантів, усунення дії світла та температури, використання оптимальної технології (наприклад, роздільне ампулювання – швидкість розкладання речовини у сухому вигляді зазвичай менша). Велике значення має синергізм інгібіторів.

Також до стабілізаторів відносять антимікробні консерванти, що використовуються з метою захисту ЛЗ від дії мікроорганізмів.

Консерванти (рис. 7) – це особлива група речовин, яка активно інгібує ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання.

Консервування – процес подовження терміну зберігання ліків і захисту їх від псування, викликаного мікроорганізмами, шляхом додавання консервантів.

До протимікробних стабілізаторів відносять численні сполуки: спирти, феноли, органічні кислоти, складні естери кислоти парагідробензойної, солі четвертинних амонієвих сполук, олії ефірні, що містять фенольні сполуки (лаврову, кропову, лавандову, трояндову, анісову, лимонну). Останнім часом з метою оптимізації процесу часто використовують поєднання антимікробних речовин,

які мають синергічний ефект і широкий спектр антимікробної дії.



Рис. 7. Консерванти

До стабілізаторів властивостей системи відносять носії (мазеві основи, наповнювачі, розчинники), регулятори консистенції (емульгатори, згущувачі, гелеутворювачі), оптимізатори виробничих процесів (міцелоутворення, іммобілізація, консервація, створення захисних оболонок) та інші.

При виготовленні ЛЗ може виникнути потреба в ізотонуванні.

Ізотонічні розчини – це особлива група лікарських засобів з осмотичним тиском, який дорівнює осмотичному тискові рідин організму (725,2 кПа або 7,4 атм).

Гіпертонічні розчини мають більший тиск, ніж рідини організму, **гіпотонічні** – менший.

У нормі тиск всередині клітини відповідає тиску рідин організму. Якщо клітину оточує розчин з тиском, меншим за тиск всередині неї, спостерігається явище *плазмолізу* (вихід рідини з клітини). Якщо розчин, що оточує клітину, гіпотонічний,

спостерігається явище лізису (для еритроцитів – гемолізу), при якому вода надходить у клітину. При цьому клітина може загинути. Введення неізотонічних розчинів викликає больові відчуття.

Кількість ізотонуючих речовин у ЛФ розраховують за методами, побудованими за законом Вант-Гоффа та за законом Рауля (кріоскопічний метод), а також за методом еквівалентів за натрію хлоридом.

Ізотонування очних крапель здійснюють без вказівки лікаря, ін'єкційних розчинів – за вказівкою лікаря, використовуючи натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, а також за вказівкою лікаря – кислоту борну і глюкозу.

Процес виробництва стерильної продукції закінчується належним пакуванням.

Для пакування ін'єкційних лікарських засобів та очних крапель використовують контейнери (флакони зі скла, поліетилену чи іншого матеріалу), що не змінюють властивості лікарських речовин і відповідають вимогам ДФУ чи технічної документації на них.

Контейнери (первинні пакування) мають бути закупорені відповідними способами, які пройшли валідацію. Контейнери, що закриті запаюванням (скляні або пластмасові ампули та ін.) у 100 % випадків необхідно випробовувати на цілісність. Зразки інших первинних пакувань слід перевіряти на цілісність згідно з відповідними методиками. Заповнені контейнери з продукцією для парентерального застосування необхідно контролювати поштучно на сторонні включення або інші дефекти.

Пакувальні операції та маркування (оформлення) стерильних і асептичних лікарських засобів повинні відповідати загальним вимогам. Контейнери, призначені для пакування стерильних і асептичних лікарських засобів, мають бути стерильними.

До стерильних лікарських засобів, якщо можливо, застосовують

процес *стерилізації*. Переважна більшість стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів стерилізується після пакування (у первинній упаковці), але ряд технологічних схем передбачає стерилізацію у процесі фасування (стерилізуюча фільтрація) та ін.

Правила GMP передбачають використання таких методів стерилізації, як термічна стерилізація (вологий жар, сухий жар), стерилізація опроміненням, стерилізація оксидом етилену та стерилізуюча фільтрація, а також дозволяються інші методи стерилізації, якщо вони відповідають реєстраційному досьє та ліцензії на виробництво і є валідованими.

Особливо складним є обрання методу стерилізації при виготовленні суспензій та емульсій для парентерального застосування – при тепловій стерилізації суспензій відбувається укрупнення часток дисперсної фази, а при тепловій стерилізації емульсій – ще й окиснення ненасичених жирних кислот. Шляхом подолання таких проблем є виготовлення суспензій для парентерального застосування зі стерильних порошків визначеного ступеню дисперсності безпосередньо перед введенням. Також використовують методи стерилізації, які забезпечують збереження стабільності системи, наприклад, радіаційну стерилізацію та стерилізуючу фільтрацію. Більшість таких методів задовільним чином можуть бути реалізовані лише в умовах промислового виробництва.

Перед стерилізацією контейнери маркують шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами. Стерилізацію розчинів необхідно здійснювати не пізніше 3 год. від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (фармацевт або провізор). Стерилізацію розчинів глюкози слід здійснювати одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Реєстрацію

параметрів стерилізації проводять у відповідному журналі. Метод і режим стерилізації об'єктів мають бути визначені чинними нормативними документами.

Стерилізацію сухим жаром здійснюють сухим гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при температурі 180-200 °С. Об'єкти, що стерилізуються, повинні бути розфасовані у відповідну тару, щільно закупорені й вільно розміщені в сушильних шафах. Завантаження необхідно проводити у не нагріті сушильні шафи або коли температура всередині шафи не перевищує 60°С.

Повітряний метод стерилізації використовують для стерилізації термостійких порошкоподібних лікарських речовин (натрію хлорид, цинку оксид, тальк, біла глина та ін.). В умовах аптеки порошки масою понад 200 г стерилізують при 180°С протягом 60 хв чи при 200 °С – 30 хв. При цьому товщина шару порошку не повинна перевищувати 6-7 см. Час стерилізаційної витримки порошоків масою менше 200 г відповідно зменшують до 30-40 хв. при 180 °С і до 10-20 хв. – при 200 °С.

Мінеральні масла й рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°С протягом 30-40 хв. чи при 200°С – 15-20 хв. з урахуванням кількості речовини.

Стерилізацію насиченою водяною парою під тиском здійснюють при 0,11 МПа (1,1 кгс/см²) і температурі 120°С; 0,20 МПа (2 кгс/см²) і температурі 132°С. Паровий метод стерилізації при 120°С використовують для води і водних розчинів лікарських речовин. Розчини об'ємом до 100 мл стерилізують протягом 8 хв., об'ємом 101-500 мл – 8-12 хв. і об'ємом від 501 до 1000 мл – 12-15 хв. Стерилізацію води і водних розчинів проводять у герметично закупорених і попередньо простерилізованих контейнерах.

Паровий метод стерилізації при температурі 132 °С протягом

20 хв. використовують для хірургічних інструментів, перев'язувальних матеріалів, білизни та спецодягу.

Мінеральні та рослинні олії, жири, ланолін, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°C або 200°C масою до 100,0 протягом 30 хв. або 15 хв. відповідно; масою 101,0-500,0 протягом 40 хв. або 20 хв. відповідно.

У промислових умовах стерилізацію здійснюють згідно технологічних регламентів.

Слід враховувати, що *стерилізація опроміненням*, через чутливість ЛЗ та пакувальних матеріалів до випромінювання, допустима лише коли експериментально доведена відсутність шкідливого впливу на продукцію. Цей метод використовується переважно для стерилізація матеріалів і продукції, що чутливі до нагрівання.

Стерилізація оксидом етилену може бути використаний тільки тоді, коли неможливе використання іншого способу, при цьому повинно бути доведено, що відсутній ушкоджуючий вплив на продукцію, а передбачені для дегазації умови і час такі, що кількість залишкового газу і продуктів реакції буде знаходитися у встановлених межах, прийнятних для даного типу продукції або матеріалу.

Стерилізуюча фільтрація не може розглядатися як достатній спосіб, якщо можлива стерилізація в остаточному пакуванні. Якщо продукція не може бути простерилізована в остаточному первинному пакуванні, то розчини або рідини можуть бути от фільтровані через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм або менше чи через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми в попередньо простерилізовані контейнери. При цьому в більшості випадків фільтр не має використовуватися протягом більш ніж одного робочого дня та не має впливати на

продукцію через утримування її інгредієнтів або виділення в неї речовин.

Стерильні й асептичні ЛЗ, вироблені в умовах аптеки, оформлюють згідно з єдиними правилами оформлення ліків в аптеках етикетками визначеного зразка: «Для ін'єкцій», «Для інфузій», «Очні краплі», «Очна мазь» тощо. Етикетки для стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів на білому фоні мають такі сигнальні кольори: *синій* – для лікарських засобів парентерального застосування; *рожевий* – для очних лікарських засобів; *на білому фоні – синій шрифт* – для додаткових етикеток «Стерильно» та «Виготовлено асептично». На етикетках внутрішньовенних інфузійних ЛЗ додатково вказують значення осмоляльності (осмолярності) та іонний склад розчину.

Наклеювання етикеток на ЛЗ, що виготовляють серіями та який підлягає перевірці за показником «Механічні включення (видимі частинки)», виконують після стерилізації та проведення цього виду контролю.

В умовах фармацевтичного виробництва операції пакування та маркування здійснюються одночасно якомога швидше після фасування й закупорювання. Інформація на пакувальних матеріал, що наноситься шляхом друкування або тиснення, має бути виразною, стійкою до дії світла і стирання.

Лікарські засоби для парентерального застосування

Найбільшою групою стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів є лікарські засоби для парентерального застосування. Так, на вересень 2017 року Державний реєстр лікарських засобів містить 768 записів щодо розчинів для ін'єкцій (рис. 8).

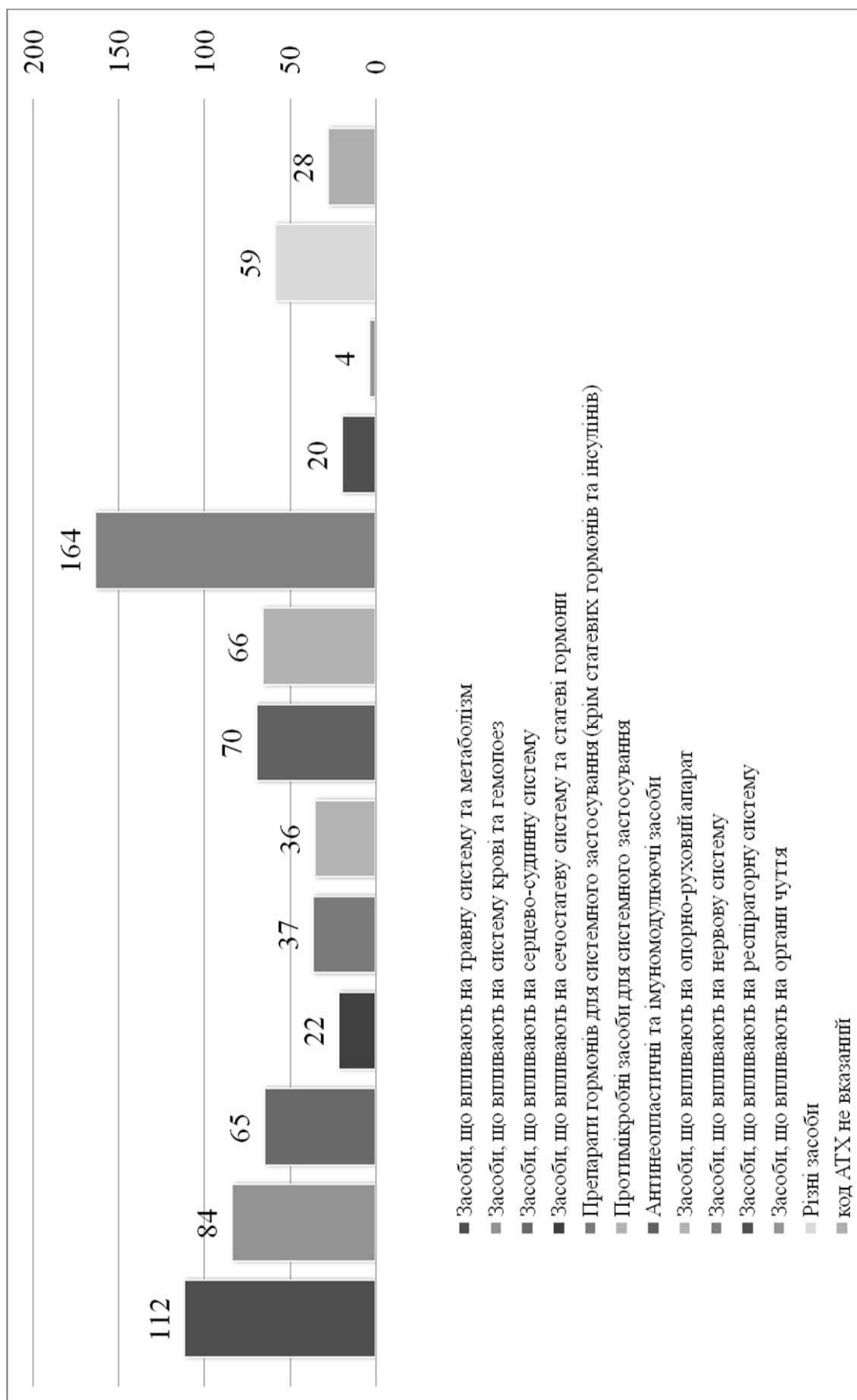


Рис. 8. Розчини для ін'єкцій у Державному реєстрі лікарських засобів

Лікарські засоби для парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби, рис. 9) – стерильні лікарські засоби, призначені для введення шліхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини.

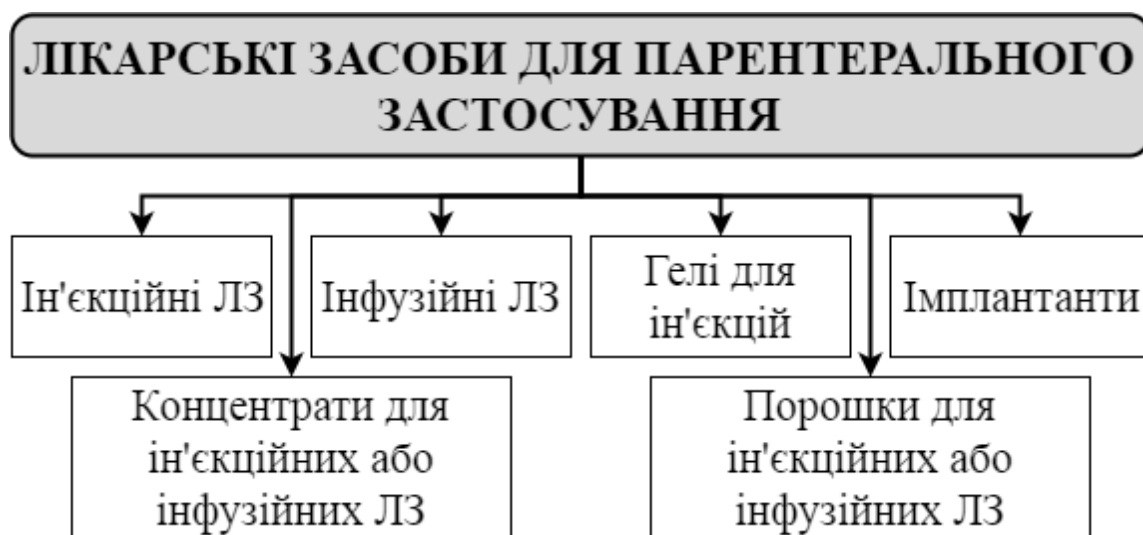


Рис. 9. Парентеральні лікарські засоби

Введення парентеральних лікарських засобів здійснюється ін'єкційним шляхом (вприскування незначного об'єму), інфузійним шляхом (понад 100 мл крапельно або струйно) або імплантаційним шляхом.

Лікарські засоби для парентерального застосування випускаються у контейнерах, що виготовлені з матеріалів, які досить прозорі і дозволяють візуально переглянути вміст контейнера, за винятком імплантатів, якщо немає інших обґрунтувань.

Основними статтями ДФУ 2.0, яким мають відповідати контейнери для парентеральних ЛЗ, є «матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» та «Контейнери». Зазвичай ЛЗ для парентерального застосування випускаються у заздалегідь наповнених шприцах, в скляних, пластмасових або у інших підхожих контейнерах. Закупорювальні засоби повинні забезпечувати повну ізоляцію, запобігати доступу мікроорганізмів та інших забруднень і

дозволяти діставати частину або увесь ЛЗ, не видаляючи закупорювальний засіб, якщо можливо. Закупорювальні засоби для багатодозових контейнерів повинні забезпечувати герметизацію контейнера при видаленні голки.

ДФУ 2.0 визначає, що усі лікарські засоби, призначені для парентерального застосування, мають витримувати такі випробування на механічні включення та стерильність.

ДФУ 2.0 розрізняє *Лікарські засоби для парентерального застосування великих об'ємів* та *лікарські засоби для парентерального застосування малих об'ємів*, що визначаючи, відповідно, «великий об'єм» як номінальний об'єм, більший за 100 мл, а «малий об'єм» - як номінальний об'єм менший за 100 мл.

Ін'єкційні лікарські засоби (ін'єкції) – стерильні розчини, емульсії або суспензії, які готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або підхожій неводній рідині, яка, якщо обґрунтовано, може бути не стерильною, або в суміші цих розчинників.

Розчини для ін'єкцій у відповідних умовах спостережень мають бути прозорими і практично вільними від частинок.

Суспензії та емульсії для ін'єкцій – відособлена група ліків, які повинні мати не тільки хімічну, але й фізичну стабільність.

Емульсії для ін'єкцій не мають виявляти ознак розшарування, а суспензії для ін'єкцій можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендіюватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

ДФУ вказує, що *багатодозові* лікарські засоби для ін'єкцій містять підхожий антимікробний консервант у необхідній концентрації. При випуску ін'єкційних ЛЗ у багатодозовому контейнері необхідно зазначити запобіжні заходи щодо їх введення і особливо щодо зберігання між відбором доз.

Якщо водні ЛЗ, які готують в асептичних умовах, не можуть бути піддані термічній стерилізації, вони повинні містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Антимікробні консерванти не застосовують, якщо :

- об'єм, що вводиться однократно, перевищує 15 мл, якщо немає інших обґрунтувань;
- шлях введення ЛЗ не дозволяє застосування антимікробних консервантів (для внутрішньоцистернальних, епідуральних, інтратекальних ін'єкцій або для інших ін'єкцій з доступом до спинномозкової рідини, інтра- та ретробульбарних ін'єкцій).

Лікарські засоби, у яких неможливе застосування антимікробних консервантів, випускаються в однодозових контейнерах.

Технологічний процес приготування лікарських форм для ін'єкцій складається з таких стадій:

1. Підготовчі роботи
2. Приготування лікарської форми.
3. Фільтрування та фасування лікарської форми.
4. Стерилізація.
5. Контроль готової продукції.
6. Оформлення.

Підготовчі роботи включають у себе підготовку персоналу, виробничих приміщень (асептичний блок тощо), організацію роботи в асептичних умовах, підготування посуду та допоміжних матеріалів, підготування розчинників та препаратів.

Приготування включає стадії проведення розрахунків, підготування та відважування АФІ, безпосередньо приготування, у тому числі додавання інших допоміжних речовин (солюбілізатори, стабілізатори, консерванти та ін.) та первинний аналіз. Слід зауважити, що об'єм стабілізатору входить до загального об'єму.

Операції фільтрування та пакування можуть проводитися одночасно. Для пакування ін'єкційних лікарських засобів використовують ампули та флакони, що відповідають вимогам чинного законодавства.

Розрізняють такі види фільтрування, як:

- *грубе фільтрування* – для видалення твердих частинок розміром понад 50 мкм;
- *тонке фільтрування* – для видалення твердих частинок розміром 50 до 5 мкм, а також деяких мікроорганізмів;
- *мікрофільтрування (стерилізаційне фільтрування)* – для видалення мікроорганізмів та частинок від 5-10 до 0,2 мкм;
- *ультрафільтрування* – видаляє пірогени та мікрочастинки розміром 0,1-0,001 мкм;
- *гіперфільтрування (зворотній осмос)* – розділення речовин на молекулярному рівні з молекулярною масою менше 500 і розмірами 0,0001-0,001 мкм.

В умовах аптечного виробництва фільтрування здійснюють «самотьоком» та за допомогою вакууму.

У промислових умовах застосовують шприцевий спосіб наповнення ампул. Вакуумний спосіб з 2011 року не є рекомендованим для виробництва парентеральних лікарських засобів. Після наповнення, ампули запаюють, флакони – належним чином укупорюють під обкатку.

Стерилізація, здійснюється підходящим способом та не пізніше трьох годин від початку приготування під контролем спеціаліста.

Після стерилізації проводять *вторинний контроль* на відсутність механічних домішок, якісний та кількісний аналіз. Одночасно здійснюється перевірка якості закупорення флаконів та об'єм наповнення флаконів. Контроль герметизації проходять усі 100% флаконів (ампул).

Випробування, які нормує ДФУ 2.0 для ін'єкційних лікарських засобів однорідність дозованих одиниць; однорідність вмісту; бактеріальні ендотоксини-пірогени.

Оформлення лікарських засобів для ін'єкцій здійснюється відповідно до вимог чинного законодавства. У аптечних умовах це етикетки синього кольору «Для ін'єкцій» та додаткові етикетки «Стерильно», а також такі, які встановлюють особливості застосування та зберігання.

Як відомо, деякі ін'єкційні лікарські засоби виготовляються на основі неводних розчинників, а саме рослинних олій.

Державний реєстр лікарських засобів містить 7 записів, які відповідають розчинам олійним для ін'єкцій. Усі зареєстровані в Україні лікарські засоби у формі олійного розчину для ін'єкцій відносяться до групи гормонів статевих залоз: антиандрогени, прогестерони, андрогени, гестагени та естрогени.

Згідно ДФУ 2.0, *інфузійні лікарські засоби (інфузії)*- стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем. Вони звичайно ізотонічні з кров'ю та переважно призначені для застосування у великих об'ємах.

Інфузійні препарати є складною групою лікарських засобів. Вони відрізняються за лікарською формою, технологічними ознаками та спектром фармакологічної дії. Виготовлення більшості таких засобів можна здійснити лише в промислових умовах. В умовах аптек виготовляється незначна кількість лікарських засобів для інфузій. Серед методів стерилізації при аптечному виробництві інфузійних ЛЗ перевага віддається термічному.

Загальною вимогою до інфузійних препаратів, незалежно від їх функцій та технологічних особливостей, є відсутність антимікробних консервантів. Крім того, інфузійні ЛЗ мають бути апірогенні, стерильні, стабільні, безпечні (відсутність токсичності), не містити

механічних включень, повністю виводитися з організму, не мати здатності до кумуляції та не подразнювати судинну стінку, не мають спричиняти емболію. Особливими вимогами, що висуваються до інфузійних лікарських засобів, є ізотонічність, ізоіонічність, ізогідричність та осмолярність.

Ізотонічність – властивість інфузійних розчинів містити певні іони в співвідношенні та кількостях, типових для сироватки крові.

Ізогідричність – здатність зберігати сталість концентрацій водневих іонів, яка дорівнює рН плазми крові. Ізогідричність фізіологічних розчинів досягається введенням натрій гідрокарбонату, натрій гідрофосфату та натрій ацетату.

Осмоляльність – це показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину.

Для розведених розчинів, близьких до ідеального, значення осмоляльності може бути розраховане теоретично, але для концентрованих розчинів та розчинів речовин з великою молекулярною масою теоретичний розрахунок неможливий. Для вимірювання осмоляльності використовують осмометри.

У залежності від виконуваної функції та технологічних ознак, виділяють декілька груп інфузійних лікарських форм (рис. 10).

Гемодинамічні (протишокові) препарати призначені для лікування шоку різного походження, заповнення об'єму циркулюючої крові і відновлення порушень гемодинаміки при використанні апаратів штучного кровообігу. До цієї групи відносять «Реополіглюкін», «Поліглюкін», «Гелофузин» та інші.

Дезінтоксикаційні розчини призначені для зв'язування та швидкого виведення токсинів з організму. До них відносять розчини полівінілпіролідону, спирт полівініловий, «Гемодез», «Неогемодез» та ін.

ІНФУЗІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ



Рис. 10. Класифікація інфузійних препаратів

Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-основної рівноваги здійснюють корекцію складу крові при зневодненні, ацидозі, алкалозі тощо. До них відносять сольові 0,9 % і 10 % розчини натрію хлориду, розчини Рінгера і Рінгера-Локка, 4,5-8,4 %-ві розчини натрію гідрокарбонату, 0,3-0,6 % розчини калію хлориду, ксилат та ін.

Препарати для парентерального живлення застосовуються для забезпечення енергетичних та пластичних потреб організму та доставки поживних речовин до органів і тканин у випадку, якщо

пацієнт не може споживати їжу самостійно. За джерелами сполук препарати для парентерального живлення поділяються на 3 групи: амінокислоти, вуглеводні, жирні кислоти.

Препарати з функцією перенесення кисню призначені для відновлення дихальної функції крові. Для них належать препарати на основі перфторвуглецевих сполук.

На сьогодні існує два основних напрямки створення таких препаратів:

1. На основі використання природних кисневопереносних білків (в основному модифікованого гемоглобіну). До них висувуються вимоги:

- забезпечувати газотранспорт на рівні свіжозаготовленої донорської крові в гострий період після крововтрати на строк не менше 10-20 годин;
- безпечність;
- тривалий термін зберігання (2-3 роки).

2. На основі синтетичних перфторорганічних сполук. Перевагами цього шляху є:

- відсутність проблем сумісності;
- відсутність імунологічного конфлікту;
- відсутність проблеми передачі інфекційних захворювань (СНІД, вірусний гепатит та ін.);
- тривалий час циркуляції в кровоносному руслі пацієнта зі збереженням газотранспортної функції;
- дуже висока швидкість розчинення і виділення газів;
- при тривалому зберіганні не погіршується газотранспортна функція;
- можливість організації масового виробництва.

Отримання перфторвуглецевих емульсій базується на використанні ультразвуку або гомогенізації під високим тиском.

На сьогодні у світі до медичного застосування дозволений лише один препарат цієї групи «Перфторан», який має газотранспортні, гемодинамічні, мембраностабілізаційні, реологічні, діуретичні, кардіопротекторні та сорбційні властивості.

Комплексні препарати з широким спектром дії – поліфункціональні ЛЗ, що мають широкий діапазон дії, можуть комбінувати декілька перелічених вище функцій.

Технологічний процес отримання емульсій для парентерального живлення суттєво не відрізняється від загальної технологічної схеми виробництва інфузійних препаратів і здійснюється в приміщеннях з класом чистоти не нижче С.

Для приготування жирових емульсій використовують рослинні та тваринні жири та емульгатор. На фармацевтичному ринку України представлені ЛЗ для інфузій, які містять у своєму складі олію соєву рафіновану, олію оливкову рафіновану, риб'ячий жир очищений, а також суміш тригліцеридів середнього ланцюга та тригліцеридів омега-3-кислот. З огляду на технологічні й фізіологічні показники, перевага віддається рослинним жирам.

Дисперсійним середовищем для таких емульсій є водні розчини гліцерину або сорбіту, що забезпечує осмолярність та підвищує стабільність препарату. В якості антиоксидантів використовують токоферол. В якості емульгаторів: фосфоліпіди рослинного і тваринного походження, неіоногенні ПАР, похідні кислоти холевої та вищих жирних кислот, амінокислоти, деякі ВМС тощо.

Для стабілізації жирових емульсій до їхнього складу вводять ПАР, що утворюють структури, відомі під назвою *ліпосоми*. Жирові емульсії стерилізують шляхом термічної обробки та стерилізуючої фільтрації крізь мембранні ультрафільтри.

Особливою групою інфузійних препаратів є **емульсії антигемолітичні**. Це жирові емульсії, що створені на основі

фосфатидилетаноламіну яєчного жовтка та призначені для запобігання специфічному імунному гемолізу еритроцитів. Жирові емульсії, створені на основі фосфатидилетаноламіну зміцнюють мембрану еритроцитів, інактивують комплемент сироватки крові і затримують гемоліз.

Інфузійні лікарські засоби повинні витримувати вимоги на бактеріальні ендотоксини та / або пірогени.

Порошки для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів (порошки для ін'єкцій та інфузій) – це тверді стерильні речовини, поміщені у контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють прозорий, вільний від частинок розчин або однорідну суспензію. Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, що висуваються до інфузійних або ін'єкційних лікарських засобів.

Як порошки для ін'єкцій та інфузій також розглядаються ліофілізовані препарати.

Ліофілізовані препарати – це пористі порошки, що містять незначну кількість води та вміщені до стерильних контейнерів. Ін'єкційні розчини ліофілізованих речовин готують безпосередньо перед застосуванням за допомогою стерильного розчинника, що відпускається разом з лікарським засобом або окремо.

Ліофілізацією отримують препарати малостійких та термолабільних лікарських речовин, наприклад, антибіотиків, ферментів, гормонів та інших біологічних рідин.

Процес ліофілізації здійснюється в асептичних умовах та складається з чотирьох етапів (рис. 11). Матеріал, призначений для сублімаційного висушування, після наповнення контейнерів в асептичних умовах заморожують так, щоб утворилася максимально можлива поверхня при товщині шару до 1 см.

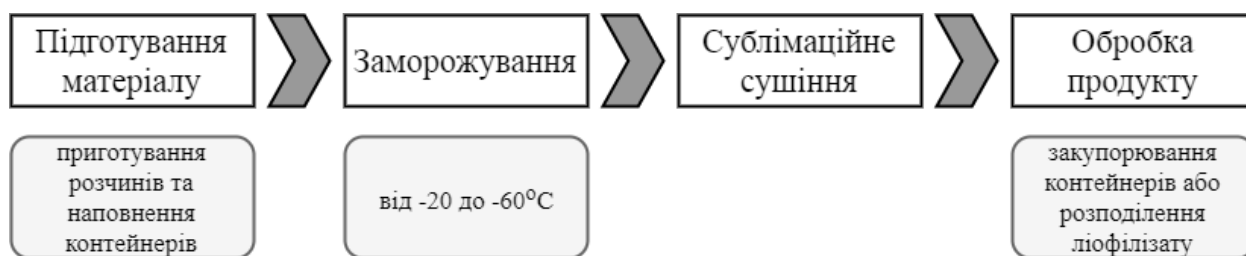


Рис. 11. Процес ліофілізації

Температура заморожування залежить від виду висушуваного матеріалу. Заморожений матеріал вміщують у герметичну камеру, у якій створюється вакуум 0,133-13,33 Па, та одночасно підводять тепло. При цих умовах водяна пара сублімується без переходу в рідкий стан та не здійснюється надмірне нагрівання ЛР.

Однорідність вмісту і однорідність маси для ліофілізованих лікарських засобів забезпечується виробничим контролем кількості розчину до ліофілізації.

Порошки для ін'єкцій та інфузій мають бути запаковані та промарковані відповідно до вимог чинного законодавства.

Гелі для ін'єкцій – стерильні гелі, що мають відповідну в'язкість, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючих речовин на місці ін'єкцій.

Гелі для ін'єкцій згідно ДФУ 2.0 повинні відповідати вимогам загальної монографії «Лікарські засоби для парентерального застосування». Гелі для ін'єкцій повинні бути стерильними та відповідати всім вимогам, що висуваються до таких лікарських форм. Додатково визначають в'язкість та, за необхідності, розмір частинок.

У «Державному реєстрі лікарських засобів» не міститься лікарських засобів, що зареєстровані як гель для ін'єкцій, але деякі лікарські засоби, що зареєстровані як розчини для ін'єкцій, за характеристиками (в'язкість та модифікація вивільнення) відповідають визначенню гелю, наприклад, розчини гіалуронової кислоти та її солей, гелі колагену та інші.

Однією з найперспективніших сучасних лікарських форм є імпланти.

Імпланти – стерильні тверді лікарські засоби, що мають підхожі для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільнюють діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Фармакопея США визначає **імпланти** як невеликі стерильні тверді лікарські речовини, що складаються з високоочищеного лікарського засобу (з допоміжними речовинами або без них) та отримані пресуванням або формуванням.

Імпланти відносяться до терапевтичних систем. Їх можна імплантувати безпосередньо в цільовий орган або тканину, що дозволяє локально підтримувати необхідну концентрацію лікарської речовини та зменшити дозування, та зменшує токсичний вплив та побічні ефекти препарату на організм. Фармакопея США вказує, що імпланти звичайно вводяться підшкірно з допомогою спеціального пристрою або хірургічного розрізу з метою забезпечення безперервного вивільнення препарату протягом тривалого часу.

Для імплантів характерними є такі типи контрольованого вивільнення, як підтримання сталої концентрації упродовж заданого часу, циклічне вивільнення протягом тривалого періоду.

Терапевтичні системи можуть імплантувати у кісткову тканину (остеотропні ТС та кісткові ТС), у періодонтальні кишені, у мозок, під шкіру та ін.

Остеотропні терапевтичні системи містять ліки або проліки, які сполучені з лігандом, що забезпечує тісний контакт з кісткою. До них відноситься препарат диклофенак з біфосфатом (DIC-BI), що за умови одноразової інсталяції в кісткову тканину, підтримує постійну дозу препарату в кістковій тканині протягом більш ніж 20 діб та не має шкідливого впливу на шлунок.

Кісткові терапевтичні системи для місцевого застосування використовують для заміщення видаленої ділянки кісткової тканини наповнювачем, що містить ЛР. Якщо наповнювач біодеградує, може відбуватися його заміщення кістковою тканиною. Прикладом такої системи є керамічний імплантат на основі цинку сульфату та кальцію фосфату, що містить тестостерон.

У стоматологічній практиці застосовуються імплантаційні системи у вигляді стоматологічних дисків, система вивільнення ATRIGEL (препарат Atridox) у вигляді гелю, система PerioChip з хлоргексидину біглюконатом.

Для імплантації у порожнини мозку, зроблену хірургічним шляхом, розроблена полімерна система з пролонгованим вивільненням Hiadel. Вона містить протиракову хіміотерапевтичну речовину, яка вивільняється протягом 2-3 тижнів, створюючи високі концентрації ЛР у місці імплантації.

Інфузійні терапевтичні системи дуже різноманітні. Вони можуть знаходитися в організмі та поміщатися зовнішньо, мати різну будову та застосовуватися для введення різних лікарських речовин.

У наш час поширене виробництво парентеральних імплантатів, що містять комплекс ензимів з полімерами (наприклад, фенілаланінова гідролаза), антибіотиків (пеніцилін, стрептоміцин), гормонів (оретон, перкотен, прогінон, інсулін).

Одним з цікавих напрямків розвитку імплантаційних терапевтичних систем є такі, що містять біологічно активну тканину. Їх можна віднести до штучних органів, які можуть синтезувати, видозмінювати або виділяти гормони. Прикладом такої системи є імплантат, що містить клітини ізольованих панкреатичних островців. Система складається з гідрофільної камери, яка безпосередньо перед імплантацією наповнюється свіжозібраними панкреатичними клітинами, заварюється та імплантується. Система має

перезаряджувальний пристрій – шприц або катетер – для введення панкреатичних клітин. Такий шлях введення попереджає виникнення реакції відторгнення трансплантованої тканини та дозволяє підтримувати концентрацію інсуліну на потрібному рівні, уникаючи регулярних болісних ін'єкцій, що значно покращує якість та тривалість життя пацієнта.

Для імплантатів ДФУ 2.0 передбачає такі вимоги, як проведення обов'язкового випробування на відповідність вивільнення діючої речовини.

Лікарські засоби з антибіотиками як особливий випадок стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів.

Серед усіх стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів окремої уваги заслуговують лікарські засоби, що містять у своєму складі антибіотики.

Антибіотики – низькомолекулярні хіміотерапевтичні речовини, що продукуються мікроорганізмами або отримані з природних джерел, а також їх синтетичні аналоги або похідні, що мають властивості пригнічувати в організмі хворого збудників захворювання або затримувати розвиток злякисних новоутворень.

Особливості технології лікарських засобів з антибіотиками зумовлені їх фізико-хімічними властивостями, а саме нестабільністю при зберіганні, особливо у водних розчинах, розкладання під впливом дії кислот, взаємодія з багатьма допоміжними речовинами, погана розчинність у воді, термолабільність. Тому до технології лікарських засобів з антибіотиками висуваються особливі вимоги.

Основною вимогою до лікарських форм з антибіотиками є незмінність хімічного складу, фізичного стану та фармакологічної дії антибіотиків.

Загальні правила до виготовлення лікарських засобів з

антибіотиками згідно настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»:

1. Виготовлення ЛЗ з антибіотиками проводиться в асептичних умовах.

2. Антибактеріальна активність антибіотиків виражається в одиницях дії (ОД), які відповідають певним ваговим частинам кристалічного препарату, що визначається методом біологічної стандартизації.

3. Порошки з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології складних порошків. ЛР, що входять до складу порошків, за винятком антибіотиків, попередньо стерилізують і охолоджують.

4. Розчини з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології парентеральних розчинів і очних крапель. У більшості випадків в аптеках виготовляють лише стерильний розчинник, а розчинення виконують безпосередньо перед застосуванням. Також особливістю приготування розчинів з антибіотиками є необхідність звертати увагу на ретельний добір фільтрів, тому що фільтрування розчинів з антибіотиками супроводжується сильним адсорбційним ефектом.

5. Як розчинники використовують воду для ін'єкцій стерильну чи ізотонічний розчин натрію хлориду, етанол, гліцерин, рослинні олії. Слід звертати увагу на рН розчинників.

6. Мазі з антибіотиками виготовляють на стерильній основі — сплаві 40 частин ланоліну безводного і 60 частин вазеліну «Для очних мазей». Мазі з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології дерматологічних мазей. Мазі з солями бензилпеніциліну виготовляють суспензійного типу, тому що у водному розчині вони швидко інактивуються.

7. Супозиторії з антибіотиками виготовляють методом викачування чи пресування за загальними правилами технології супозиторіїв. Особливістю виготовлення супозиторіїв з пеніциліном є розтирання антибіотика з молочним цукром. Іноді для прискорення дії пеніциліну його розчиняють у розчині натрію цитрату (1:1000) та змішують з супозиторною основою.

Технологічний процес ЛЗ з антибіотиками відповідає такому для відповідних лікарських форм.

Шляхи оптимізації технології стерильних та асептично виготовлених лікарських препаратів.

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення виробництва стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів. Лікарські засоби, які потребують виготовлення в стерильних та асептичних умовах, не обмежуються наведеними вище. До них відносяться також біологічні діючі речовини та біологічні лікарські препарати, радіофармацевтичні препарати, дитячі ліки для внутрішнього та зовнішнього застосування та інші, виробництво яких має технологічні нюанси, зумовлені їх значущими властивостями.

Основними шляхами удосконалення стерильних та асептично виготовлених лікарських форм є:

- оптимізація складу лікарської форми;
- розробка систем цілеспрямованої та керованої доставки ліків;
- розробка та вдосконалення шляхів забезпечення стерильності;
- розробка шляхів забезпечення стабільності.

На сучасному етапі під час розробки та виробництва лікарських засобів великою мірою враховуються фактори, що впливають на ефективність і виразність дії лікарських препаратів. Істотною проблемою застосування традиційних лікарських форм, і навіть

лікарських форм з пролонгованим ефектом, є те, що концентрація активних речовин у кровотоку не регулюється і часто відрізняється від терапевтичної. На цей час найбільш адаптованими до природних процесів людського організму є лікарські форми з контрольованим вивільненням та лікарські форми спрямованого транспорту і доставки, головною перевагою яких є урегульованість і програмованість вивільнення активних речовин. Таким чином, першим напрямком удосконалення стерильних та асептично виготовлених лікарських форм є удосконалення урегульованості та спрямованої дії БАР.

Серед лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення лікарських речовин найбільшої уваги заслуговують терапевтичні системи – офтальмологічні, внутрішньопорожнинні, імплантаційні та інфузійні, які широко розробляються та застосовуються.

Значну увагу привертають лікарські форми зі спрямованою доставкою. Спрямована доставка лікарської речовини до органу або тканини-мішені дозволяє підвищити ефективність, понизити їх витрату, усунути небажану дію на здорові органи і тканини.

Розробники виділяють чотири покоління систем спрямованого транспорту:

- системи I покоління – забезпечують проникнення ЛР крізь ендотеліальні тканини; системи вводяться у судинне русло поблизу мішені. Носії – мікрокапсули та мікросфери.
- системи II покоління – цільовий транспорт, транспаренхімальна міграція лікарських речовин; лікарські речовини доставляються через клітинні мембрани. ЛЗ вводяться парентерально. Носії – ліпосоми, наносфери, нанокапсули, ліпідні мікросфери та ін. пасивні колоїдні носії, а також магнітокеровані носії.
- системи III та IV покоління – ефективність забезпечується на рівні лізосомального транспорту. Носії – антитіла та глюкопротеїди,

ЛР часто іммобілізовані. До четвертого покоління деякі автори відносять терапевтичні системи для доставки нуклеїнових кислот (генна терапія) та застосування вірусних генетичних систем доставки. Такі технології знаходяться у стані активної розробки.

Іншим напрямком вдосконалення технології стерильних та асептично виготовлених лікарських форм є розробки в галузі забезпечення стабільності ліків. У сучасному фармацевтичному виробництві достатньо широко застосовується хімічна стабілізація лікарських засобів, але все більшого застосування набуває технологічний спосіб, який забезпечує стабільність лікарського препарату без додавання допоміжних речовин-стабілізаторів. Так, розвивається виробництво заморожених інфузійних розчинів, наприклад, цефалоспоринів. Температура зберігання таких розчинів не вище -20°C . Іншим напрямком є розробка водних розчинів з важкорозчинних субстанцій. Перспективним є створення концентратів, порошків (ліофілізатів) для розчинів для ін'єкцій та інфузій та ін.

Особливим питанням є оптимізація технології офтальмологічних лікарських форм. Найбільш перспективними шляхами удосконалення є:

- підвищення біодоступності лікарських речовин;
- запобігання системної дії лікарських речовин, інстальованих в око;
- зменшення вірогідності та частоти виникнення побічних ефектів, небажаних реакцій та ін.

Для досягнення високих концентрацій лікарських речовин при місцевому очному призначенні використовують методи зрошення та аплікації на очне яблуко (наприклад, у вигляді м'яких контактних лінз).

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Визначить клас робочої зони при промисловому виготовленні нижченаведених препаратів:

Назва препарату	Клас робочої зони
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА Розчин для інфузій 5% по 100 мл	
СМОФЛПІД 20 % Емульсія для інфузій по 100 мл	
ВАНКОМІЦИН-ВОКАТЕ Порошок ліофілізований для приготування розчину по 500 мг	
МАЗЬ ЦИНКУ ОКСИДУ 100 г	
РОЗЧИН НАТРІЮ ХЛОРИДУ 0,9% 200 мл	

Зразок вирішення завдання 1.

Завдання 1.

Визначить клас робочої зони при промисловому виготовленні нижченаведених препаратів:

Назва препарату	Клас робочої зони
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА Розчин для інфузій 5% по 100 мл	клас С
СМОФЛПІД 20 % Емульсія для інфузій по 100 мл	
ВАНКОМІЦИН-ВОКАТЕ Порошок ліофілізований для приготування розчину по 500 мг	
МАЗЬ ЦИНКУ ОКСИДУ 100 г	
РОЗЧИН НАТРІЮ ХЛОРИДУ 0,9% 200 мл	

Завдання 2.

Визначить стабілізатор, який застосовується при виготовленні нижченаведених препаратів в умовах аптек:

Назва препарату	Назва стабілізатору
РОЗЧИН НОВОКАЇНУ 2% 10 мл	
РОЗЧИН НОВОКАЇНУ 5% 10 мл (для спинномозкової анестезії)	
РОЗЧИН ГЛЮКОЗИ 5% 100 мл	
РОЗЧИН КОФЕЇН-БЕНЗОАТУ НАТРІЮ 20% 10 мл	
РОЗЧИН ТІАМІНУ БРОМІДУ 3% 5 мл	

Завдання 3.

Визначить умови стерилізації нижченаведених лікарських засобів:

Назва лікарського засобу	Умови стерилізації
Розчин анальгіну 25% 100 мл	
Розчин фурагіну розчинного 0,1% 50 мл	
Олія соняшникова для немовлят 10 мл	
Розчин цитралю 0,01% 10 мл Натрію хлорид 0,09 г	
Присипка ксероформу (для немовлят)	

Тестовий контроль

1. Дозування лікарських засобів у флакони з широким горлом є процесом з підвищеним ризиком контамінації з навколишнього середовища. Вкажіть, у яких умовах повинні проводитися такі процедури згідно до вимог Належної виробничої практики?

- А. робоча зона класу А, навколишнє середовище класу С
- В. робоча зона класу А, навколишнє середовище класу D
- С. робоча зона класу С, навколишнє середовище класу А
- Д. робоча зона класу В, навколишнє середовище класу С
- Е. робоча зона класу С, навколишнє середовище класу D

2. У яких умовах відповідно до вимог Належної виробничої практики до виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах повинно здійснюватися приготування розчину лікарської речовини, який не може бути підданий стерилізації та стерилізуючій фільтрації?

- A. робоча зона класу K
- B. робоча зона класу D
- C. робоча зона класу C
- D. робоча зона класу B
- E. робоча зона класу A

3. На фармацевтичному підприємстві згідно вимог Належної виробничої практики виготовляється стерильна лікарська форма. Обробку вхідної сировини для цієї лікарської форми здійснюють в навколишньому середовищі класу B. Який вид стерилізації застосовується для цієї лікарської форми?

- A. термічна
- B. вологий жар
- C. сухий жар
- D. опромінення
- E. не застосовується

4. На фармацевтичному підприємстві лікарський засіб виробляється в асептичних умовах. Відомо, що робоча зона для виготовлення цього лікарського засобу розташована у навколишньому середовищі класу C. Який метод стерилізації застосовують до цього лікарського засобу?

- A. стерилізація оксидом етилену
- B. стерилізація опроміненням
- C. термічна стерилізація
- D. стерилізуюча фільтрація
- E. стерилізація парою під тиском

5. Фармацевтичне підприємство виробляє стерильний крем згідно вимог Належної виробничої практики у робочій зоні класу В. Визначте метод стерилізації, який був застосований до цієї лікарської форми.

- A. стерилізація парою під тиском
- B. стерилізація сухим жаром
- C. стерилізація не застосовувалась
- D. стерилізуюча фільтрація
- E. стерилізація опроміненням

6. Фармацевтичне підприємство виробляє широкий асортимент лікарських засобів, у тому числі очні краплі, розчини для ін'єкцій та інфузій, креми та мазі для застосування на раньовій поверхні. Який метод стерилізації є методом вибору під час виробництва стерильних лікарських форм?

- A. термічна стерилізація
- B. стерилізація опроміненням
- C. стерилізація оксидом етилену
- D. стерилізуюча фільтрація
- E. виготовлення в асептичних умовах

7. У аптеці виготовляють «Розчин калію хлориду 7,5 % для ін'єкцій – 200 мл». Визначте режим стерилізації для даного лікарського засобу.

- A. 0,11 МПа, 120°C, 8 хв.
- B. 0,11 МПа, 120°C, 12 хв.
- C. 0,2 МПа, 132°C, 20 хв.
- D. 1,1 кгс/см², 120°C, 15 хв.
- E. не стерилізують

8. В аптеці для виготовлення стерильних мазей використовують основу, що складається з 10 частин ланоліну безводного та 90 частин

вазеліну належної якості. За яких умов стерилізують основу для очних мазей?

- A. парою під тиском при температурі 180 °С 30 хв.
- B. парою під тиском при температурі 120 °С 12 хв.
- C. гарячим повітрям («сухим жаром») при температурі 180°С 15 хв.
- D. гарячим повітрям («сухим жаром») при температурі 180°С 30 хв.
- E. оксидом етилену

9. Комплекс організаційних заходів, спрямованих на попередження потрапляння збудників інфекції при виготовленні ліків, хірургічних операціях, перев'язках, ендоскопії та інших лікувальних і діагностичних процедурах має назву:

- A. асептика
- B. стерильність
- C. стерилізація
- D. фільтрування
- E. біофармація

10. Здатність зберігати сталість концентрацій водневих іонів, яка дорівнює рН плазми крові має назву:

- A. ізотонічність
- B. ізогідричність
- C. ізоіонічність
- D. осмоляльність
- E. стерильність

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н

МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу:
http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf

2. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Режим доступу:

http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf

3. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>

4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Базова

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / 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.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український

науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

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

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

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

7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / І. М. Перцев, О. Х. Піменов, М. М. Слободянюк [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – 2-е вид. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.

Додаткова

1. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология: Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.

2. Инфузионные растворы [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://neotlozhnaya-pomosch.info/infisionnie_rastvory.php

3. Лекарственные средства для парентерального применения / Л. И. Митькина, З. С. Шпрах, Е. Л. Ковалева // Фармация. – 2011. - № 1. – С. 3-5

4. Лекарственные формы для инъекций [Електронний ресурс]. – Режим
доступа: https://studme.org/1580011927638/meditsina/lekarstvennye_formy_dlya_injektsiy

Тема 10. Біофармацевтичні та фармакокінетичні аспекти ліків із твердим дисперсним середовищем

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен знати загальні дані про існуючі лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем, їх класифікацію, особливості технології та вимоги до порошків, таблеток, гранул, драже та кондитерських лікарських форм.

Питання для контролю знань

1. Поняття про ліки з твердим дисперсним середовищем. Тверді лікарські форми та їх класифікація.
2. Порошки. Характеристика. Особливості технології.
3. Гранули. Характеристика. Класифікація. Особливості технології.
4. Таблетки. Характеристика. Класифікація. Особливості технології.
5. Драже. Характеристика та особливості технології.
6. Кондитерські ЛФ. Характеристика та особливості технології.

Інформаційний матеріал

Поняття про ліки з твердим дисперсним середовищем. Тверді лікарські форми та їх класифікація.

Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем об'єднують вільні, частково зв'язані та зв'язані дисперсні системи, компонентами яких є кристалічні та аморфні речовини, а також їх суміші з рідкими компонентами у кількостях, що не перевищують максимальну величину сорбції твердими компонентами.

Найчастіше до них відносять усі тверді лікарські форми – таблетки, капсули, гранули, драже та деякі інші (рис. 12).

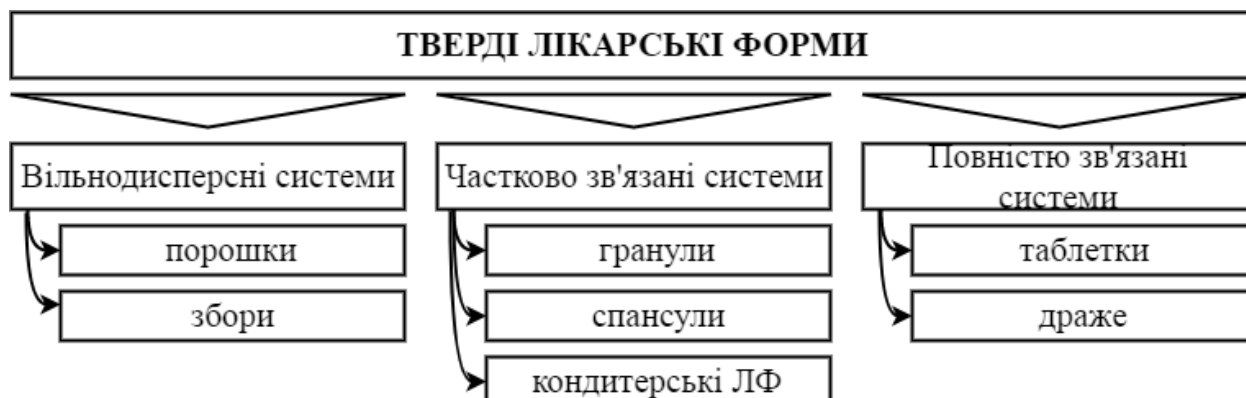


Рис. 12. Тверді лікарські форми

Найбільш поширеними твердими лікарськими формами є таблетки та порошки, широко застосовуються збори, гранули та кондитерські ЛФ.

Виготовлення ЛЗ з твердим дисперсним середовищем, повинно відповідати вимогам належних практик.

У ДФУ 2.0 лікарські засоби з твердим дисперсійним середовищем та тверді лікарські засоби входять до декількох загальних монографій. ДФУ 2.0 містить такі загальні монографії на тверді лікарські форми «Гранули», «Капсули», «Таблетки», «Палички» та «Тампони лікувальні».

Порошки. Характеристика. Особливості технології.

Порошки є однією з найбільш розповсюджених лікарських форм серед лікарських засобів, що виготовляються в умовах аптеки та поширені серед готових ЛЗ промислового виробництва.

Порошки як лікарська форма мають позитивні та негативні властивості. Так, у стані порошку підвищується адсорбційна активність та розчинність лікарських речовин, а також фармакологічні властивості. У той же час дрібнодисперсні речовини

швидко піддаються несприятливій дії зовнішніх факторів – окислюються, відволожуються, втрачають кристалізаційну вологі або леткі компоненти, абсорбують пари пахучих речовин. Ці недоліки частково компенсуються правильним пакуванням. Також до недоліків порошків відносяться: повільніша терапевтична дія, подразнювальна дія на слизову оболонку ШКТ, часто – незручність.

За визначенням ДФУ 2.0, **ПОРОШКИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ**, - це лікарські форми, що складаються із твердих окремих сухих частинок різного ступеню здрібненості. Вони можуть бути класифіковані як порошки для зовнішнього застосування та порошки для внутрішнього застосування. Спосіб виготовлення порошків в аптеках підбирають з урахуванням їх медичного призначення, складу рецептурного пропису, кількостей і фізико-хімічних властивостей субстанцій тощо.

Згідно положенням Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015), в аптечних умовах порошки виготовляються за наступними загальними правилами:

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення, кількості та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів.

2. Порошки виготовляють за масою. Кількість лікарських речовин на всі порошки та на одну дозу розраховують залежно від способу прописування порошків у рецепті (роздільний чи розподільний).

3. Для подрібнення та змішування твердих лікарських речовин використовують ступки або різні апарати: бігуни, дезінтегратори, шоківі дробарки, молоткові ступки, барабанні млини тощо.

4. Дисперсність (розмір частинок) речовини, має не тільки технологічне значення, але й істотно впливає на швидкість і повноту всмоктування майже при всіх способах введення, на прояв побічних ефектів, на стабільність препарату, тому розмір частинок порошку суворо регламентований. За відсутності спеціальних вказівок, АФІ подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. Лікарські речовини для присипок розтирають у найдрібніший порошок.

5. При виготовленні порошків з отруйними, наркотичними і психотропними речовинами необхідно дотримуватися правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах МОЗ України.

6. Виготовлення порошків з барвними, важкоподрібнюваними, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги і ступку.

7. При виготовленні порошків з РЛЗ враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних АФІ.

8. При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

9. Виготовлення порошків з напівфабрикатами виконують за загальними правилами подрібнення та змішування складних порошків.

Технологічний процес виготовлення порошків складається зі стадій подрібнювання, просіювання (за необхідності), змішування компонентів, оформлення до відпуску та контролю якості.

У промислових умовах виробляють як порошки для внутрішнього та зовнішнього застосування, так і порошки для приготування розчинів для ін'єкцій та інфузій, а також порошки для інгаляцій.

Основними вимогами до порошків є сипкість, рівномірний розподіл речовини у всій масі складного порошку, однорідність змішування, точність дозування, стабільність.

Порошки оформлюють до відпуску у відповідності до вимог чинного законодавства. У випадку порошків, призначених для приготування розчинів, сиропів, суспензій – обов'язково зазначають спосіб приготування та умові і термін зберігання після приготування.

Гранули. Характеристика. Класифікація. Особливості технології.

ГРАНУЛИ - лікарська форма, що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів частинок порошку. Гранули призначені для орального застосування, містять одну чи більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Випускаються в однодозових або багатодозових контейнерах.

Перевагами гранул є можливість поєднання речовин, які реагують між собою; підвищення стійкості речовин, що відволожуються; підвищення розчинності деяких АФІ; поліпшення смаку; можливість застосування у педіатрії.

ДФУ виділяє 4 типи гранул:

Гранули шипучі – гранули без оболонки, що головним чином містять кислоти і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням. Для гранул шипучих ДФУ 2.0 регламентує випробування на розпадання. Зберігають шипучі гранули у повітронепроникних контейнерах.

Гранули, вкриті оболонкою – це ЛЗ в багатодозових контейнерах, які звичайно складаються з гранул, вкритих одним або кількома шарами із суміші різних допоміжних речовин.

Для утворення оболонки допоміжні речовини наносять у вигляді розчину або суспензії в умовах, в яких відбувається випаровування середовища. Для гранул, вкритих оболонкою, ДФУ 2.0 регламентує проведення випробування для підтвердження вивільнення діючої речовини (речовин), наприклад, згідно монографії «Тест «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм» (2.9.3).

Гранули з модифікованим вивільненням – це гранули, вкриті оболонкою або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості або часу вивільнення діючої речовини. До гранул з модифікованим вивільненням, згідно ДФУ 2.0, відносять гранули з пролонгованим і відстроченим вивільненням.

Гранули з пролонгованим вивільненням – це гранули для внутрішнього застосування, що вкриті спеціальною оболонкою або містять спеціальні речовини, або вироблені з використанням спеціальної технології для уповільненого безперервного вивільнення діючих речовин. Одним з методів пролонгації дії гранул є покриття їх плівкам ВМС.

Гранули кишковорозчинні (гранули гастрорезистентні) – це гранули з відстроченим вивільненням, стійкі до шлункового соку і здатні вивільняти діючі речовини або речовину в кишковому соку. Такі властивості ЛФ досягаються покриттям гранул матеріалом, стійким до шлункового соку, або іншим підходящим способом.

Виробництво гранул здійснюється у промислових умовах сухим та вологим способом, грануляцією у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та структурною грануляцією. У якості допоміжних речовин застосовують цукор, молочний цукор, натрію гідрокарбонат,

кислоту винну, крохмаль, декстрин, глюкозу, тальк, сироп цукровий, спирт етиловий, воду, барвники, ароматизатори, консерванти та ін.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації гранул мають бути вжиті заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

ДФУ 2.0 регламентує проведення наступних випробувань для лікарської форми «гранули»:

- однорідність дозованих одиниць (2.9.40) для гранул в одnodозових контейнерах;
- однорідність вмісту (2.9.6) – для гранул в одnodозових контейнерах з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси;
- однорідність маси (2.9.5) – для гранул в одnodозових контейнерах, за винятком гранул, вкритих оболонкою;
- однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27) – для гранул в багатодозових контейнерах.

ДФУ 2.0 регламентує, що для забезпечення якості гранул гастрорезистентних обов'язково слід проводити випробування, яке підтверджує вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, *«Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3).*

Зберігають гранули відповідно до вимог належної практики зберігання. Якщо ЛЗ містить леткі речовини або вміст необхідно захистити, гранули слід зберігати у повітронепроникному контейнері.

Таблетки. Характеристика. Класифікація. Особливості технології.

ТАБЛЕТКИ – тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням

певного об'єму частинок або іншою підходящою технологією. Таблетки призначені для орального застосування.

Перевагами таблетки як лікарської форми є: точність дозування; зручність відпуску та застосування; збільшення термінів зберігання; можливість нанесення захисної оболонки; можливість коригування смаку, запаху, кольору; поєднання несумісних лікарських речовин; локалізація дії лікарської речовини у певному відділі ШКТ за рахунок нанесення відповідної оболонки; пролонгація дії лікарської речовини; регулювання послідовного всмоктування кількох лікарських речовин із таблетки у певні проміжки часу.

До негативних аспектів таблетованих ЛФ відносять повільність дії, труднощі або неможливість приймання пацієнтами у певних станах або певних вікових груп, можливість збільшення часу розпадання під час зберігання (цементування таблеток), побічні дії допоміжних речовин, утворення висококонцентрованих розчинів у зоні розчинення.

Таблетки класифікують за складом (прості та складні), структурою будови (одношарові, багатшарові, каркасні та ін.), формою (круглі, овальні та ін.), за призначенням і способом застосування (рис. 13):



Рис. 13. Класифікація таблеток (ДФУ 2.0)

Таблетки без оболонки – одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням частинок, або багатшарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуванням частинок різного складу.

Таблетки, вкриті оболонкою – таблетки, вкриті одним або кількома шарами суміші різних речовин, таких як натуральні або синтетичні смоли, камеді, желатин, неактивні і нерозчинні наповнювачі, цукри, пластифікатори, поліспирти, воски, барвники, дозволені для медичного застосування, іноді ароматизатори та діючі речовини. Коли оболонка являє собою дуже тонке полімерне покриття, таблетки визначають як «*таблетки, вкриті плівковою оболонкою*».

Таблетки кишковорозчинні (гастрорезистентні) – таблетки з відстроченим вивільненням, що мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку. Такі таблетки отримують, покриваючи ядра таблеток оболонкою, стійкою до шлункового соку, або виготовляють із гранул або частинок з нанесеною на них раніше оболонкою, стійкою до шлункового соку.

Таблетки з модифікованим вивільненням – таблетки, вкриті оболонкою, або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення АФІ.

Таблетки шипучі – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

Таблетки розчинні – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням розчиняють в воді.

Таблетки, що диспергуються – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії.

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині – таблетки без оболонки, як поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтання.

Таблетки жувальні – такі таблетки, які слід розжовувати перед проковтуванням.

Таблетки для застосування у ротовій порожнині – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота.

Оральні ліофілізати – тверда лікарська форма, призначена або для поміщення в ротову порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням.

Звичайно таблетки являють собою цільні правильні круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути скошені. На поверхню таблеток можуть наноситися штрихи, риски для поділу, написи та інші позначення. Розмір коливається від 4 до 25 мм у діаметрі, таблетки понад 25 мм у діаметрі носять назву брикети. Найбільш поширеними є розміри від 4 до 12 мм, таблетки розміром понад 9 мм часто мають одну або дві риски для поділу, нанесені перпендикулярно. Маса таблеток визначається дозуванням АФІ та кількістю допоміжних речовин і зазвичай складає 0,05-0,8 г.

Таблетки зазвичай одержують пресуванням певного об'єму частинок або агрегатів частинок, одержаних методом грануляції. Принципова схема технологічного процесу виробництва таблеток зображена на рис. 14.

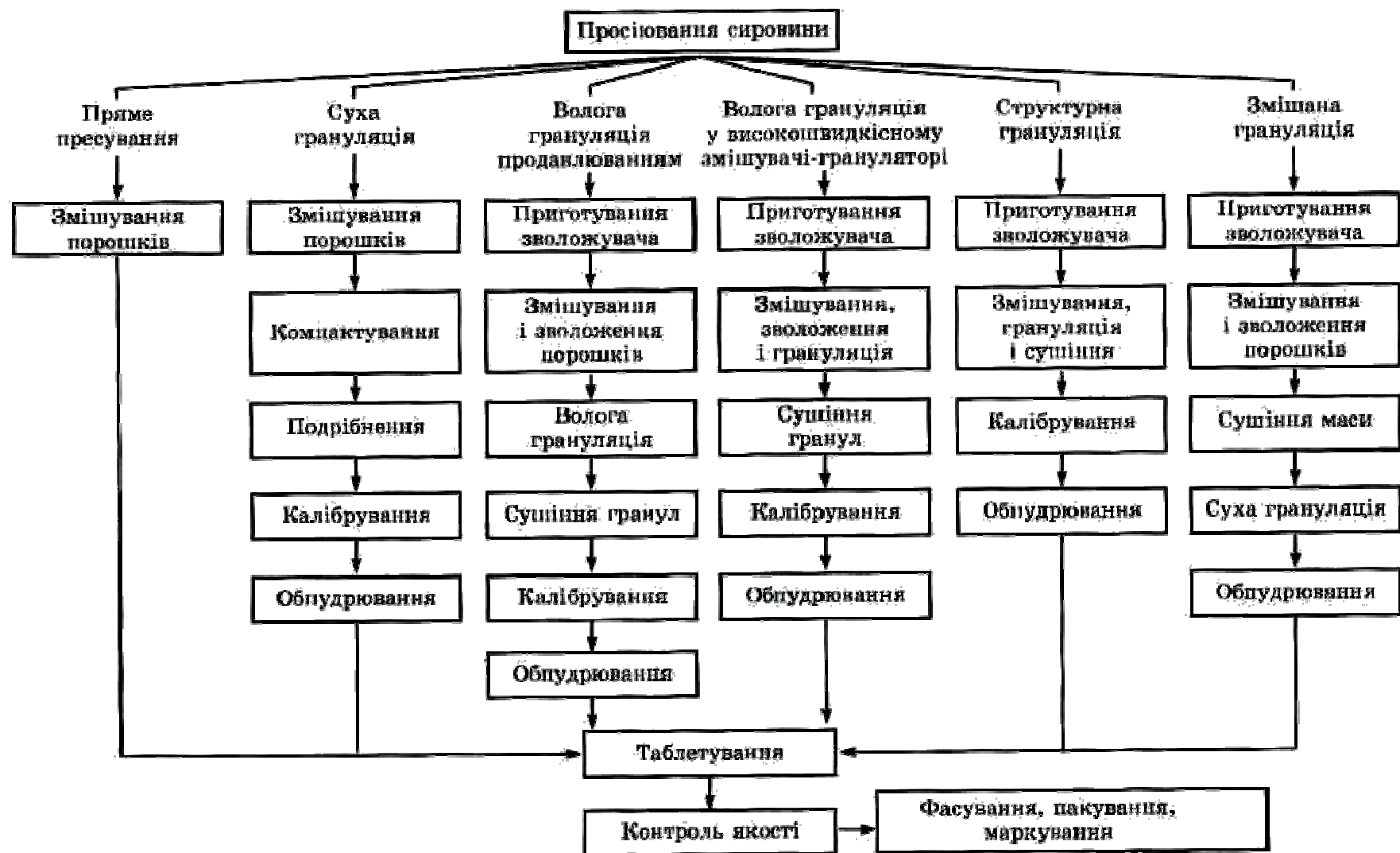


Рис. 14. Схема технологічного процесу виробництва таблеток

Оптимальний склад і технологія виробництва таблеток визначаються технологічними та фізико-хімічними властивостями їх складових.

Особливістю технології твердих ЛФ, у тому числі таблеток, є значний асортимент АФІ, їх різне дозування, фізико-хімічні та технологічні властивості, а також виконання вимог про дезінтеграцію ЛФ при застосуванні. На якість таблеток впливають фізичні, хімічні, технологічні та структурно-механічні властивості речовин, що входять до їх складу. Особливий вплив мають гранулометричний склад, форма частинок, їх розмір та характер їх поверхні, змочуваність, електричні властивості та ін.

Форма частинок та їх розміри визначають насипну щільність порошку – масу вільно ущільненого порошку в одиниці об'єму. Змішування порошків з різними формами або розмірами часток сприяє кращому просторовому розподілу часток. Форма часток, а також їх здатність до переміщення й деформації під впливом тиску, впливають на здатність порошків до стискування, що має істотний вплив на час пресування та ін.

Фізичні властивості порошків визначаються питомою і контактною поверхнею і дійсною щільністю.

Важливе значення при одержанні таблеток має *змочуваність* порошкових речовин або здатність порошкоподібних мас взаємодіяти з рідинами, насамперед з водою. Значення змочуваності складається в тому, що в таблетку, отриману пресуванням речовин, які добре змочуються певною рідиною, легко проникає така рідина, що прискорює розпадання таблетки у відповідному середовищі.

Також важливим показником є *гідрофільність* маси, що таблетується. Вбирання підготованою до таблетування масою парів води з повітря зумовлює її відволоження, маса починає розпливатися.

Для субстанцій, що мають високу гігроскопічність, є сенс у додаванні спеціальних допоміжних речовин – вологорегуляторів.

На механічні і термічні властивості кристалічних речовин впливає наявність у їх складі *кристалізаційної води*. Також з цим фактором пов'язане явище «цементациї» таблеток під час зберігання.

При розгляді природи зв'язку часток у таблетках до уваги беруть не тільки деформаційні характеристики, але й їх діелектричні властивості. Виникнення електростатичної взаємодії між частками може як мати позитивне значення, сприяючи процесу грануляції, так і негативне: перешкоджати рівномірному змішуванню, бути причиною пожеж та вибухів. Зменшення негативних впливів досягається додаванням речовин-антистатиків, ковзних речовин, регулюванням вологості.

Гранулометричний склад або розподіл часток порошку за розмірами, має вплив на його сипкість, а отже впливає на роботу таблеткувальних машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини та якісні характеристики таблеток.

Важливими технологічними показниками що, впливають на якість таблеток, є насипний об'єм та насипна щільність. Вони залежать від щільності і вологості речовини, форми і розміру частинок, їх укладання. Лікарські порошки, як правило, легкі, тому похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому визначають також об'єм і щільність порошоків після усадки під час механічного струшування. Різниця між насипним об'ємом матеріалу і об'ємом після усадки показує *здатність матеріалу до усадки*.

На щільність та масу таблеток може впливати такий показник, як текучість (сипкість). *Текучість* характеризує здатність порошкоподібної системи висипатися з ємності під силою власної

ваги й забезпечувати рівномірне заповнення метричного каналу. Якщо матеріал має погану сипкість, він може приліпати до стінок лійки. Текучість вимірюється за шкалою плинності.

Під дією сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) і механічних зчеплень, частинки порошку здатні до взаємного притягання і зчеплення з утворенням стійкого спресованого продукту. Здатність частинок порошку до когезії під тиском, називається *спресованістю* та опосередковано характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску (стійкість таблетки до роздавлювання). Безпосередніх методів визначення спресованості немає. Показник стійкості таблеток до роздавлювання має вплив на добір зв'язувальних речовин та технологію таблетування.

Процес таблетування базується на властивості порошкоподібних речовин ущільнюватися і зміцнюватися під тиском. Під дією сил різної природи і механічних зчеплень частинки порошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, у результаті перетворюючись на однорідне тверде тіло.

У наш час застосовують два основних методи одержання таблеток (рис. 15): пряме пресування і гранулювання.

Пряме пресування – це сукупність технологічних прийомів, які дозволяють поліпшити основні технологічні властивості таблетованого матеріалу (сипкість і спресованість) шляхом одержання таблеток, минаючи стадію гранулювання.

Цей метод дозволяє досягти високої продуктивності праці, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і трудозатрати та дає можливість одержати таблетки із волого-, термолабільних і несумісних речовин. Речовини, що можуть бути використані для отримання таблеток цим методом відрізняються здатністю

рівномірно сипатися з лійки під дією власної маси, а також хорошою спресованістю.



Рис. 15. Методи одержання таблеток

Пряме пресування використовують до обмеженої кількості лікарських речовин (менш ніж 20 найменувань).

Гранулювання – це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини. Завдяки процесу гранулювання поліпшується сипкість таблеткової маси й запобігання її розшаруванню. У наш час застосовуються такі типи гранулювання, як сухе, вологе та структурне.

Сухе гранулювання – це стискання сухого продукту з метою формування пластини (брикету), який потім подрібнюють в гранули потрібного розміру. Метод сухого гранулювання застосовується для речовин, які в присутності води вступають у хімічні реакції чи піддаються фізичним змінам. У якості допоміжних речовин, за необхідності, використовують мікрокристалічну целюлозу та поліетиленоксид для підвищення міцності гранул.

Вологе гранулювання (продавлюванням) – протирання вологої маси через перфоровану поверхню з метою ущільнення порошку й одержання рівномірних гранул. Також застосовується для порошків,

які мають недостатню сипкість та здатність до зчеплення між частками.

Вологе гранулювання складається зі стадій подрібнення, змішування порошків, зволоження порошків і перемішування, гранулювання вологої маси, сушіння вологих гранул та обробка сухих гранул. Як з'єднуючі речовини застосовують похідні целюлози: оксипропілметилцеллюлозу, NaКМЦ, метилцеллюлозу, а також полівініловий спирт, полівінілпіролідон, іноді – желатин, крохмаль та його похідні. Оптимальна кількість зволожуючих речовин визначається експериментально. Гранулювання здійснюється у спеціальних машинах – грануляторах.

Метод структурної грануляції характеризується специфічною дією на зволожений матеріал, яка приводить до утворення округлих, а за дотримання певних умов, достатньо однорідних за розміром гранул. Існують три методи структурної грануляції: у дражувальному котлі, розпилювальним висушуванням та у псевдозрідженому шарі.

Для грануляції в дражувальному котлі до нього завантажують суміш порошків і при обертанні зі швидкістю 30 об/хв. зволожують подачою розчину зв'язувальної речовини через форсунку. Частинки порошків злипаються між собою, висушуються теплим повітрям, набувають однакової форми.

Грануляцію розпилювальним висушуванням використовують при гранулюванні речовин, для яких небажаний тривалий контакт з повітрям (антибіотики, ферменти, продукти із сировини рослинного та тваринного походження). Отримані таким чином гранули – сферичні, пористі, мають розмір 10-70 мкм, мають хорошу сипкість і здатність до спресовування.

В останні роки доволі широко розповсюджується *грануляція у псевдозрідженому шарі*. При цьому оброблюваний порошок, а потім і гранулят безперервно перебувають у русі. Існує два способи такої

грануляції: розпиленням розчину або суспензії лікарських та допоміжних речовин у псевдозрідженій системі на дрібні ядра та розпиленням розчину зв'язувальних речовин на порошкоподібні речовини, що перебувають у псевдозрідженому стані. Отримані таким шляхом гранули мають круглішу форму, кращу сипкість та ліпше збалансований фракційний склад.

Важливу роль у виробництві таблеток грають допоміжні речовини (рис. 16). Допоміжні речовини у складі таблеток виконують три основних функції: технологічну (формоутворення), каталітичну (регулюють швидкість вивільнення діючих речовин), терапевтичну (виконують роль носіїв та стабілізаторів).



Рис. 16. Допоміжні речовини у виробництві таблеток

За призначенням допоміжні речовини поділяються на розріджувачі (наповнювачі), розпушуючі, зв'язуючі (склеювачі), антифрикційні (ковзні), барвники і забарвлені матеріали, стабілізатори, коригенти та плівкоутворювачі. Вони надають таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що

забезпечують точність дозування, міцність, здатність розпадатися і стабільність таблеток у процесі зберігання.

Допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві таблеток, повинні бути хімічно індиферентними, не повинні негативно впливати на організм людини, а також на якість таблеток при їх виготовленні, транспортуванні та зберіганні. Необґрунтоване застосування допоміжних речовин має призвести до зниження, спотворення або втрати лікувальної дії лікарського препарату.

Вміст у таблетках деяких груп допоміжних речовин або окремих сполук нормується. Так, не нормується вміст наповнювачів, коригентів, плівкоутворювачів, пролонгаторів і речовин для створення гідрофобного шару, набухаючих і газоутворюючих розпушувачів. Строго нормується вміст розчинників. Рекомендовано дотримуватися таких меж вмісту для речовин: зв'язувальних – для вологої, структурної і змішаної грануляції 1-5%, сухих зв'язувальних для прямого пресування і сухої грануляції – 5-15 %, розпушувачів – натрій лаурилсульфату – від 1 до 3 %.

Основними групами допоміжних речовин, що мають суттєвий вплив на біофармацевтичні та фармакокінетичні показники таблеток, є наповнювачі, зв'язувачі, розпушувачі, плівкоутворювачі та пролонгатори.

Наповнювачі (розріджувачі) – речовини, які вводять до складу системи з метою досягнення необхідної маси кожної дози таблетованих ліків з малим вмістом АФІ (0,01-0,001 г). У якості наповнювачів використовують цукор (буряковий, молочний), натрію хлорид, глюкоза, крохмаль, натрію гідрокарбонат, похідні целюлози, модифіковані крохмалі, манітол, сорбітол та ін. Наповнювачі визначають технологічні властивості таблеткової маси, фізико-хімічні властивості таблеток, впливають на біодоступність АФІ. Так, лактоза, сахароза, крохмаль, аеросил значно зменшують

біодоступність етмозину і фторазину, тому для одержання таблеток цих речовин використовують кальцію фосфат двозаміщений. Встановлено, що при додаванні до складу таблеток модифікованих крохмалів, спостерігається подовження часу їх розпадання та кращий терапевтичний ефект.

Зв'язувачі (склеювачі) – речовини, що збільшують взаємне зчеплення окремих частинок таблеткової маси й міцність гранул, таблеток, визначають їх технологічні властивості (поведінку при пресуванні) та властивості готової таблетки (вигляд, міцність, розпадання). Також ці речовини запобігають розшаруванню складних порошків підчас пресування. У якості зв'язувачів (зволожувальних речовин) використовують воду, спирт етиловий, сироп цукровий, клейстер крохмальний, розчини ВМС. Зокрема, спирт використовують для гранулювання гігроскопічних порошків, особливо таких, що містять рослинні екстракти. Речовини-зволожувачі значно впливають на розчинність і вивільнення АФІ з таблеток. Наприклад, таблетки парацетамолу, виготовлені з використанням натрію альгілату (4%), вивільняють субстанцію легше, ніж виготовлені з використанням крохмалю, желатину.

Розпушувачі – сполуки, що забезпечують механічне руйнування таблетки у шлунку або кишечнику при контакті з травними соками. У більшості випадків додавання розпушувачів суттєво підвищує біодоступність АФІ. Одним з поширених розпушувачів є кросповідон (полівінілпірролідон, ПВП).

Плівкоутворювачі – речовини, за допомогою яких одержують *плівкові покриття (оболонки)*, що наносяться на поверхню фармацевтичних систем у формі таблеток, драже, ядер з метою захисту від механічної дії та збереження їх первинних геометричних параметрів, небажаної дії навколишнього середовища, дії шлункового (кишкового) соку, збільшення терміну придатності

фармацевтичної системи та надання привабливого зовнішнього вигляду, захисту слизової оболонки від подразнювальної дії АФІ, маскування неприємного смаку і запаху речовин, локалізації терапевтичної дії, поліпшення товарного вигляду і зручності застосування. Іноді до складу оболонки вводять АФІ для запобігання взаємодії між несумісними речовинами. Також оболонка може наноситися з метою пролонгації вивільнення АФІ.

Для отримання *покриттів, розчинних в воді та шлунковому соку*, використовують 20-30% розчини ПЕГ і ПВП в 50-90% етанолі або ізопропіловому спирті, метилцелюлозу, натрій-КМЦ, ОПМЦ та оптимізовані системи («Опадрай», «Адвантіа Прайм», «Сепіфільм 752» та ін.).

Для отримання *покриттів, нерозчинних у воді, але розчинних у шлунковому соку*, використовують сахарозу, манітол, бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлозу, п-амінобензоати, глюкозу, фруктозу, вінілпіридин, зеїн, желатин, розчини кополімерів аліфатичних естрів акрилової й метакрилової кислот («Ойдрагіт Е»). Такі покриття захищають слизову шлунка від подразнювальної дії деяких АФІ.

Для отримання *покриттів, розчинних в кишкових рідинах (ентеросолубільних)*, використовують природні (шелак, казеїн, віск карнаубський, кератин, парафін, спермацет, спирт цетиловий) та синтетичні речовини (кислота стеаринова, бутилстеарат, фталат декстрину, ГПМЦ, АФЦ, МФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози), розчини кополімерів аніонного типу кислоти метакрилової та метилметакрилату («Ойдрагіт L», «Ойдрагіт S»), водні дисперсії кополімерів кислоти метакрилової й етакрилату з додаванням натрію лаурилсульфату і твіну-80. Такі покриття захищають АФІ від дії шлункового соку, слизові – від подразнюючої дії АФІ, а також забезпечують розчинність під дією кишкового соку.

Нерозчинні покриття отримують, використовуючи етилцелюлозу, монолаурат поліетиленсорбіту, ПАР, кополімери естерів кислот акрилової та метакрилової («Ойдрагіт RL», «Ойдрагіт RS»), «Ойдрагіт NE». Ці покриття призначені для захисту лікарської форми від механічного пошкодження та впливу атмосферного середовища, усунення неприємного запаху і смаку АФІ, пролонгування її терапевтичної дії.

Пролонгатори – допоміжні речовини, які здатні збільшувати термін перебування АФІ в організмі або дозволяють отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим її вивільненням.

Технологічний метод пролонгування АФІ зазвичай полягає у зменшенні швидкості вивільнення. Це досягається застосуванням спеціальних технологічних прийомів (багатошарові таблетки), поєднання АФІ та допоміжних речовин за рахунок ковалентних або іонних зв'язків, іммобілізація АФІ у полімерних біодеградуючих системах, створення плівкових оболонок на поверхні частинок АФІ та ін. Спектр допоміжних речовин, які застосовуються для пролонгації дії лікарських засобів надзвичайно великий. Наприклад, розроблені пролонговані таблетки сальбутамолу, що містять допоміжну речовину – акрилову смолу.

Підчас контролю якості готових таблеток визначають відповідність показникам опису та ідентифікації. Згідно ДФУ 2.0, таблетки повинні витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6 А, якщо вміст АФІ менше 2 мг або менше 2 %), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3) або розпадання (2.9.1). Таблетки, що диспергуються, повинні витримувати випробування на ступінь диспергування. Оральні ліофілізати мають витримувати випробування на вміст води (2.5.12). Таблетки жувальні мають легко руйнуватися при жуванні.

Визначають показники стирання, стійкості до роздавлювання, кількість тальку, аеросилу, втрату в масі при висушуванні (вміст води), супутні домішки, залишкові кількості органічних розчинників, мікробіологічну чистоту. Національна частина загальної монографії ДФУ 2.0 рекомендує проводити кількісне визначення діючих речовин.

Таблетки випускають у скляних флаконах, пластмасових контейнерах з поліетилену, поліпропілену, кополімерів етилену і вінілацетату, укупорених кришками з контролем першого розкриття, металевих банках, пеналах, контурних пакуваннях. Вид пакування і пакувальних матеріалів обирається у кожному випадку індивідуально, залежно від фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу таблеток. Пакування повинно захищати ЛЗ від дії світла, атмосферної вологи, кисню повітря, мікробної контамінації. На всі види пакування наносять маркування, що відповідає чинному законодавству.

Постійне підвищення рівня фармацевтичної промисловості дозволяє значно розширити можливості вдосконалення таблеток як лікарської форми. Основними шляхами вдосконалення є створення багатошарових таблеток, таблеток з нерозчинним каркасом, таблеток з іонітами, швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток.

Драже. Характеристика та особливості технології.

ДРАЖЕ – тверда дозована ЛФ для внутрішнього застосування, одержана багатократним нашаровуванням (дражуванням) лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку). Вся маса драже утворюється шляхом нашаровування.

Перевагами цієї лікарської форми є можливість виготовлення драже з ЛР, які важко таблетуються, мають неприємний смак або

подразливу дію, вимагають захисту від чинників зовнішнього середовища.

Недоліками драже є важкість дозування, швидке вивільнення АФІ та проблема розпадання в необхідні терміни. ЛФ не рекомендована дітям.

Промислове виробництво драже здійснюється в дражирувальних казанах. Технологія власне отримання драже складається зі стадій формування глобул (кулястих гранул) на основі цукру та їх фракціонування, які є ядрами для подальшого нашарування АФІ та допоміжних речовин. Після нашаровування драже сушать теплим повітрям (40-45°C). Операції нашаровування та сушіння проводять багаторазово. Наступною стадією є полірування (згладжування) драже за допомогою цукрового сиропу, у який можуть вводитись барвники, та глянсування.

Як допоміжні речовини можуть використовуватися сахароза, лактоза, сироп глюкози, крохмаль, Na-КМЦ, кислота стеаринова, магнію стеарат, повідон, харчові барвники та лаки. Обмеження за вмістом тальку – 3%, кислоти стеаринової – 1%.

Драже мають правильну форму та масу у межах 0,1-0,5 г.

Контроль якості проводять за НД «Таблетки», ДФУ 2.0 не визначає лікарську форму «Драже» у загальних монографіях на лікарські форми.

Драже випускають у блістерах, скляних та пластмасових контейнерах, які забезпечують захист від дії зовнішнього середовища і забезпечують стабільність протягом встановленого терміну придатності. Маркування повинно відповідати вимогам чинного законодавства.

Драже діаметром 30-50 мкм з оболонкою або без неї мають назву *мікродраже*. Їх отримують шляхом нанесення АФІ та цукрового сиропу на зернятка цукру з утворенням суспензії

порошкоподібної речовини у розтопленій суміші покривних речовин (віск, стеаринова кислота та ін.), що наносить пошарово. Використовують для отримання таблеток та капсул (спансул), особливо пролонгованих ЛФ.

Кондитерські ЛФ. Характеристика та особливості технології.

КОНДИТЕРСЬКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ – це тверді ЛФ з великим вмістом цукру або його замінників, призначені найчастіше для орального (смоктання в ротовій порожнині), а також перорального шляху введення. Назва є традиційною, умовною і не є фармацевтичним терміном.

Сучасна класифікація кондитерських ЛФ виділяє такі види, як карамель, льодяники, пастилки, гумки жувальні медичні та плитки.

КАРАМЕЛЬ – тверда дозована лікарська форма, що одержується формуванням карамельної маси з увареного цукрового розчину з патокою або інвертним сиропом з додаванням АФІ, деяких допоміжних речовин, смакових компонентів, ароматизаторів і барвників. Призначена для перорального використання і застосування в ротовій порожнині при лікуванні захворювань порожнини рота, горла або ШКТ.

Залежно від способу обробки карамельної маси, карамель можна виробляти з прозорою (необробленою) оболонкою та непрозорою (тягнутою) оболонкою, спеціально обробленою.

Технологічний процес приготування карамелі (рис. 17) складається зі стадій приготування сиропу, одержання карамельної маси, приготування карамельної начинки, формування карамелі, охолодження карамелі, обробки поверхні карамелі, її стандартизації, фасування і пакування.

ДФУ 2.0 не містить монографії на лікарську форму «Карамель».



Рис. 17. Принципова технологічна схема отримання карамелі

Стандартизацію карамелей проводять за показниками опису, ідентифікації, однорідності вмісту, кислотності, вологовмісту, вмісту сухих речовин, середньої маси, вмісту діючих речовин в одній карамелі, масовою часткою редукуючих речовин (до 23%), масова частка золи, нерозчинної у 10 % розчині кислоти хлористоводневої, мікробіологічна чистота.

У формі карамелі виготовляють переважно антисептичні, протимікробні та протигрибкові засоби. На даний час в Україні не зареєстровано жодного ЛЗ у формі карамелі.

До загальної монографії ДФУ 2.0 «Оромукозні лікарські засоби» включені лікарські форми «льодяники», «пресовані льодяники» та «пастилки».

Згідно визначення ДФУ 2.0, **льодяники і пастилки** – тверді одноступові лікарські засоби для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла. Вони містять одну або більше діючих речовин, звичайно в ароматній і солодкій основі, і призначені для повільного розчинення або розпадання у роті при смоктанні.

ЛЬОДЯНИКИ – тверда ЛФ, що містить одну дозу одного або більше діючих речовин в ароматизованій, підсолодженій основі, яку необхідно розсмоктувати для переважно місцевої дії в порожнині рота і горлі.

На фармацевтичному ринку України представлені льодяники (44 найменування), серед яких засоби для лікування захворювань дихальних шляхів (стоматити, гінгівіти, фарингіти та ін.) та застудних захворювань, а також препарати для лікування нікотинової залежності.

Виготовлення ЛЗ у формі льодяників має такі переваги, як поступове вивільнення ЛР з лікарської форми, підтримання концентрації активної речовини на рівні терапевтичної дози

(тривалість впливу), зручності застосування, стабільність ЛР в масиві газонепроникної карамелі, приємні органолептичні показники, відносно невисока вартість.

Недоліками льодяників є можливість безконтрольного застосування дітьми та високий вміст цукру.

Льодяники отримують методами формування (*формовані льодяники*) та пресування (*пресовані льодяники*).

Формовані льодяники (прозорі карамелі) виготовляють з льодяникової карамельної маси. У якості допоміжних речовин для отримання карамельної маси використовують цукровий сироп, кукурудзяну та крохмальну патоку, інвертний сироп, слабкі органічні кислоти, барвники та ароматизатори. За потреби (при необхідності стабілізації) додають слабкі основи, наприклад кальцій карбонат.

Технологічний процес виготовлення формованих льодяників складається зі стадій приготування карамельного сиропу, приготування льодяникової маси, формування льодяників, охолодження, стандартизація, фасування та пакування. Лікарську речовину додають підчас охолодження льодяникової маси у вигляді розчину або суспензії.

У процесі виготовлення контролюють швидкість руху механізмів подавання патоки і цукру, температуру, тиск пари і тиск в апаратах, тривалість процесів, вологовміст основи льодяника, відсоток редукуючих цукрів, рН, масу серії готової продукції, середню масу і розмір льодяників.

Пресовані льодяники – тверді однодозові лікарські засоби для смоктання з метою одержання місцевої або системної дії. Вони виготовляються пресуванням і частіше мають ромбоподібну форму.

Пресовані льодяники виготовляють методами прямого пресування, вологої або сухої грануляції. Такі льодяники зазвичай виготовляються діаметром понад 12,5 мм, з плоскою поверхнею і

фаскою, масою більше 700 мг і високою стійкістю до роздавлювання. Як зв'язувальні речовини використовують сахарозу, декстрозу, маніт, сорбіт. Для корекції смаку можуть додаватися підсоложувачі.

Стандартизація льодяників здійснюється за показниками контролю якості таблеток, а також виконується тест на зернистість та проводиться аналіз хімічних сполук ароматизатора. ДФУ 2.0 регламентує проведення тесту «Розчинність». Для пресованих льодяників системної дії має бути проведене підхоже випробування на відповідне вивільнення АФІ.

ПАСТИЛКИ – це тверда лікарська форма, яку одержують шляхом формування пластичної суміші лікарських речовин з основою, що містить допоміжні гелеутворювачі (желатин з гліцерином, гуміарабік із сахарозою, ін.), призначена для застосування на слизові оболонки рота і горла, рідше для приймання всередину.

Пастилки часто містять ароматизатори, барвні речовини. Можуть бути покритими цукровою глазур'ю. У вигляді пастилок також часто готують антисептичні лікарські засоби, вітаміни, відхаркувальні засоби.

Розрізняють *пастилки для розсмоктування* і *пастилки жувальні*. Пастилки на основі природних загусників-гідроколоїдів (гуміарабік, желатин, трагакант та ін.) відомі як *гумі-пастилки*. До їх складу додатково вводять жири гідровані, парафін, кислоту стеаринову, коригенти.

Принципова схема отримання гумі-пастилок наведена на рис. 18

Контроль якості гумі-пастилок проводять за показниками опису, ідентифікації, розчинності, однорідності вмісту в одиниці ЛЗ, кількісного вмісту діючої речовини та мікробіологічної чистоти.

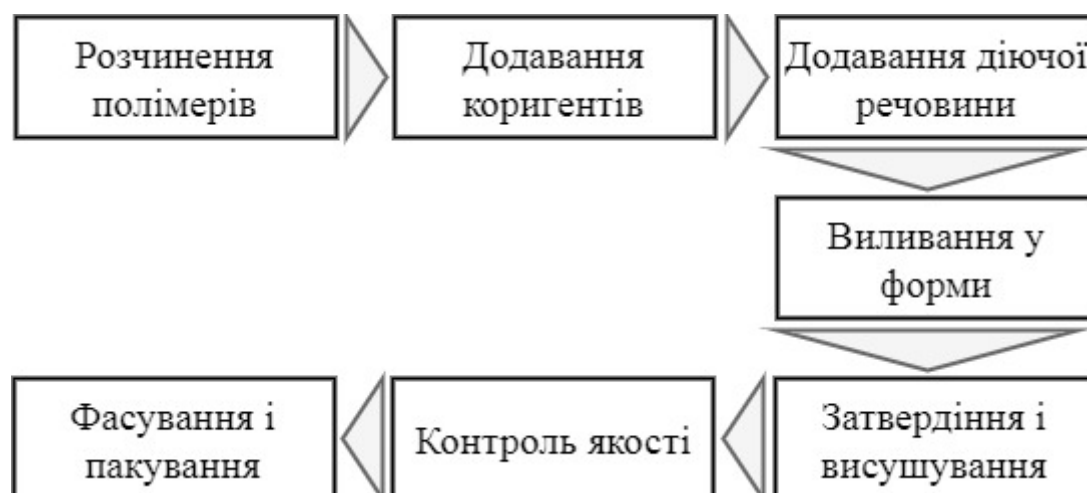


Рис. 18. Принципова схема отримання гумі-пастилок.

На фармацевтичному ринку України представлені 28 найменувань пастилок, переважно засоби, що застосовуються при захворюваннях горла та кашлі, антисептики.

ГУМКИ ЖУВАЛЬНІ ЛІКУВАЛЬНІ (МЕДИЧНІ) – тверді однокорові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування.

Вони містять одну або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні, надаючи місцеву або системну дію. Випускають гумки зі сполуками фтору, хлоргексидином, нікотинном, кислотою ацетилсаліциловою, кофеїном, вітамінами, макро- і мікроелементами.

Перевагами лікарської форми є зручність застосування, можливість пролонгування дії ЛР, можливість використання для системної доставки ЛР, що руйнуються у ШКТ (всмоктування через слизову рота); надходження ЛР до ШКТ у розчиненому або суспендованому вигляді. *Недоліками* гумок жувальних є можливість адгезії до зубних протезів та коронок, біль у жувальних м'язах, можливість неконтрольованого застосування дітьми, можливість алергічних реакцій на барвники, ароматизатори, підсолоджувачі та вміст цукру.

Гумки жувальні лікувальні виготовляються на основі жувальної смоли (еластомерів натурального і синтетичного походження) з додаванням наповнювачів, зм'якшувачів, підсолоджувачів, барвників, стабілізаторів і пластифікаторів та ін. Частинки АФІ, що входять до складу гумок, мають бути меншими за 100 мкм.

Гумки жувальні лікувальні виготовляють пресуванням, пом'якшенням смолистої основи і послідовним додаванням інших речовин. Також може бути застосований метод грануляції.

ДФУ 2.0. у загальній статті «Гумки жувальні лікувальні» регламентує обов'язкові випробування на однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту та однорідність маси. На вивільнення АФІ можуть впливати час и частота жування, розчинність лікарської речовини в середовищі розчинення і склад гумки.

Невкриті оболонкою гумки жувальні лікувальні зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

На фармацевтичному ринку України присутня гумка жувальна лікувальна «Нікоретте» («Нікоретте® зимова м'ята», «Нікоретте® зі смаком свіжих фруктів», «Нікоретте® зі смаком свіжої м'яти»), що містить 2 мг або 4 мг нікотину та використовується для лікування нікотинової залежності.

ПЛИТКИ – тверда лікарська форма, призначена для перорального застосування, яку виготовляють за типом цукерок у вигляді рельєфних плиток, розділених вздовж і впоперек рисками на пластинки.

Процес одержання плиток складається з упарювання суміші незбираного, згущеного молока з цукром і патокою крохмальною, охолодження маси, додавання АФІ та коригентів. Суміш ретельно перемішують, розливають у форми та охолоджують. Готові плитки пакують в одноразове пакування з полімерної плівки.

ДФУ 2.0 не виділяє окремо лікарську форму «Плитки». На фармацевтичному ринку України присутні лікарські засоби у формі плиток (плитки «Гематоген»).

Також на фармацевтичному ринку України також присутня лікарська форма «**КУБИКИ ФРУКТОВІ**», представлена препаратом «Регулакс», який відноситься до проносних лікарських засобів.

Лікарська форма представляє собою кубик пастоподібний темно-коричневого кольору з жовтими зернятками інжиру, з фруктовим запахом та солодким ароматним смаком.

Для отримання лікарської форми «кубики фруктові» використовуються такі допоміжні речовини, як кислота лимонна безводна, олія мінеральна, гліцерол моностеарат, сорбіт, лимонний ароматизатор (у складі містить етанол 96 %), сироп цукру інвертного, кислота сорбінова, твердий жир, пропіленгліколь, мус сливовий, паста інжирна. Кубики вміщені в індивідуальне пакування з алюмінієвої фольги, зберігають при температурі не вище 25°C.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошку для внутрішнього застосування наступного складу:

Rp.: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,003

Papaverini hydrochloridi 0,02

Acidi ascorbinici 0,05

Sacchari 0,2

Misce fiat pulvis.

Da tales doses № 30

Signa. По 1 порошку 3 рази в день.

Опишіть характеристику та технологію виготовлення лікарської форми.

Зразок вирішення завдання 1.

Завдання 1.

До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошку для внутрішнього застосування наступного складу:

Rp.: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,003

Papaverini hydrochloridi 0,02

Acidi ascorbinici 0,05

Sacchari 0,2

Misce fiat pulvis.

Da tales doses № 30

Signa. По 1 порошку 3 рази в день.

Опишіть характеристику та технологію виготовлення лікарської форми.

Характеристика лікарської форми. Складний дозований порошок для внутрішнього застосування, до складу якого входять сильнодіючі речовини платифілін гідротартрат та папаверину гідрохлорид.

Перевірка доз. ВРД платифіліну гідротартрату 0,01, ВДД платифіліну гідротартрату 0,03, ВРД папаверину гідрохлориду 0,2, ВДД папаверину гідрохлориду 0,6. Дози не завищені.

Розрахунок кількості діючих речовин. Платифіліну гідротартрата на 30 порошоків необхідно взяти $0,003 \times 30 = 0,09$ г, папаверину гідрохлориду $0,02 \times 30 = 0,6$ г; аскорбінової кислоти $0,05 \times 30 = 1,5$ г; цукру $0,2 \times 30 = 6,0$ г.

Технологія виготовлення. Відважують 6,0 г цукру, поміщають в ступку, ретельно розтирають. Відсипають на капсулу паперову, залишивши у ступці близько 0,1. Вносять до ступки, попередньо відважені провізором платифіліна гідротартрат 0,09 г, ретельно перемішують, потім додають папаверину гідрохлориду 0,6,

перемішують, додають трохи цукру з капсули, перемішують, вносять наважку аскорбінової кислоти 1,5 г, перемішують і по частинах в 2-3 прийоми додають цукор з паперової консули. Порошкову суміш ретельно перемішують. Розвішують по 0,27 № 30 у вощені капсули. Порошок поміщають в паперовий пакет або картонну коробку.

Оформляння до відпуску. На пакет наклеюють номер, оформлюють сигнатуру. Оформлюють етикетками «Поводитись з обережністю», «Берегти від дітей», «Зберігати в сухому, прохолодному місці» і опечатують. Оформляють паспорт письмового контролю.

ППК

Видал: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,09 (підпис)

Отримав: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,09 (підпис)

Взято: *Sacchari* 6,0

Platyphyllini hydrotartratis 0,09

Papaverini hydrochloridi 0,6

Acidi ascorbinici 1,5

m= 8,1 № 30 по 0,27

Завдання 2.

До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошку для зовнішнього застосування наступного складу:

Rp.: *Camphorae* 0,2

Acidi salicylici

Acidi borici ana 1,0

Amyli 10,0

Misce fiat pulvis

Da. Signa. Присипка.

Опишіть характеристику та технологію виготовлення лікарської форми.

Завдання 3.

Визначить тип системи та вид лікарської форми нижченаведених лікарських засобів:

Назва лікарського засобу	Тип дисперсної системи	Вид лікарської форми
ПМС-ХОЛЕСТИРАМІН РЕГУЛАР ЗІ СМАКОМ АПЕЛЬСИНА		
ПЛАНТАГЛЮЦИД-ЗДОРОВ'Я		
ІСЛА-МООС		
РЕВІТ		
ПАНКРЕАТИН-ЗДОРОВ'Я ФОРТЕ 14000		

Тестовий контроль

1. До частково зв'язаних дисперсних систем відноситься наступна лікарська форма:

- А. порошок
- В. збір
- С. гранула
- Д. таблетка
- Е. драже

2. Лікарська форма, що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів частинок порошку, що призначена для орального застосування та містять одну чи більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них – це:

- А. порошок
- В. розчин
- С. гранули
- Д. таблетки

Е. суспензія

3. Яка з наведених речовин не може входити до складу гранул?

А. кодеїну фосфат

В. натрію гідрокарбонат

С. спирт етиловий

Д. вода очищена

Е. крохмаль

4. Лікарська форма, що являє собою гранули з відстроченим вивільненням, стійкі до шлункового соку і здатні вивільняти діючі речовини в кишковому соку – це:

А. гранули шипучі

В. гранули, вкриті оболонкою

С. гранули з модифікованим вивільненням

Д. гранули гастрорезистентні

Е. ректальна лікарська форма

5. ДФУ 2.0 містить загальні монографії на лікарські форми. Лікарська форма «оральні ліофілізати», згідно ДФУ 2.0, повинна відповідати вимогам загальної монографії:

А. Оромукозні лікарські засоби

В. Таблетки

С. Палички

Д. Драже

Е. Гранули

6. Вміст ряду допоміжних речовин у складі таблеток нормується. Якого вмісту натрію лаурилсульфату рекомендовано дотримуватися при виготовленні таблеток?

А. до 30 %

В. до 10 %

С. до 1 %

Д. 5-15%

Е. 1-3 %

7. Нерозчинні покриття призначені для захисту лікарської форми від механічного пошкодження та впливу атмосферного середовища, усунення неприємного запаху і смаку АФІ, пролонгування її терапевтичної дії. Яку з наведених сполук використовують для отримання нерозчинного покриття при виробництві таблеток?

А. етилцелюлоза

В. парафін

С. желатин

Д. діетиламінобензилцелюлоза

Е. натрій-КМЦ

8. Тверда дозована ЛФ для внутрішнього застосування, одержана багатократним нашаровуванням (дражуванням) лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку). Вся маса драже утворюється шляхом нашаровування – це:

А. порошок

В. таблетки

С. капсули

Д. драже

Е. паличка

9. Яка з лікарських форм, що поєднуються у групу «кондитерські лікарські форми», присутня у ДФУ 2.0 у вигляді окремої монографії на лікарську форму?

А. карамель

В. гумка жувальна лікувальна

С. льодяник

Д. пастилка

Е. плитка

10. Виготовлення порошків з пахучими речовинами потрібно на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги та ступки. Яка з перелічених речовин відноситься до цієї групи:

- A. метилсаліцилат
- B. еуфілін
- C. магнію оксид
- D. глюкоза
- E. кофеїн

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf

Базова

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред.. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. — Вінниця : Нова Книга, 2016. — 536 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / 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.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред.. І. М. Перцева. — Харків : Золоті сторінки, 2016. — 720 с.

4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фар мац. ф-тів 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.

5. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / І. М. Перцев, О. Х. Піменов, М. М. Слободянюк [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – 2-е вид. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.

Додаткова

1. Изучение влияния размера и содержания частиц поперечно сшитого ПВП на свойства получаемых таблеток / Т. Агнесе, Ф. Бэнг, Т. Цех // Фармацевтическая отрасль. – 2017. – № 4 (63). – С. 98–100.

2. Исследование влияния состава ядра таблетки на желудочную резистентность твердой лекарственной формы для перорального применения / Т. Agnese, T. Cech, N. Rottmann // Фармацевтическая отрасль. – 2017. – № 1 (60). – С. 42–44.

3. Краткий обзор применяемых в промышленности технологий нанесения оболочек для твердых пероральных лекарственных форм [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://promoboz.com/uploads/articles/133.pdf>

4. Обзор водорастворимых покрытий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://cphem.com/articles/obzor-vodorastvorimyih-pokryitiy>

5. Обоснование состава и разработка технологии изготовления леденцов на основе фитопрепарата «Дентос» / Н. Р. Варина, В. А. Куркин, Е. В. Авдеева и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12–4. – С. 492–495.

6. Современные решения для разработки твердых лекарственных форм [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://promoboz.com/uploads/articles/670.pdf>

ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Тема 9.

1A, 2E, 3E, 4D, 5C, 6A, 7B, 8D, 9A, 10B.

Тема 10.

1C, 2C, 3A, 4D, 5B, 6E, 7A, 8D, 9B, 10A.