

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів
спеціальності «Фармація»

Частина I

Запоріжжя

2023

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № від « » р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О.

Рецензенти:

Богдан Сергійович Бурлака - доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Ткаченко Наталя Олександрівна - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

C51 **Смойловська Г. П.**

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 132 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: І частина для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» галузі знань 226.01 «Фармація» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник містить інформацію щодо питань реалізації принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання, а також сучасних медико-біологічних, біофармацевтичних та фармако-технологічних аспектів лікарських форм різних типів дисперсних систем (тверді, м'які та рідкі ЛЗ для нашкірного та орального застосування).

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2023.

© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023

ЗМІСТ

Передмова	4
Перелік скорочень	9
Тема 1. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання	10
Тема 2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток, капсул, гранул	42
Тема 3. Рідкі лікарські засоби для наскірного та орального застосування.....	75
Тема 4 Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів та пластирів трансдермальних	106

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» І частина» розроблено відповідно до програми підготовки в інтернатурі (первинна післядипломна спеціалізація) за спеціальністю «Фармація» (Наказ МОЗ України 1 від 31.03.2022 року №556), інтегрованої робочої навчальної програми підготовки фармацевта/провізора-інтерна галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізація «Фармація» (від 19.05.2022 р.), робочого навчального плану фармацевтів/провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» та робочої навчальної програми «Фармацевтична технологія» (від 19.05.2022 р.). Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» є формування знань щодо базових категорій фармацевтичної технології для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків фармацевта/провізора-спеціаліста, інноваційної діяльності у фармації, а також здійснення організації та управління процесом розробки, виробництва та зберігання лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах різних форм господарювання.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є вивчення теоретичних понять, категорій, схем, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у примірній програмі підготовки при спеціалізації на інтернатурі.

Згідно з вимогами програми, фармацевти / провізори-інтерни повинні знати:

1. Методи реалізації знань у вирішенні практичних питань;
2. Чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують фармацевтичну діяльність;
3. Правила належних фармацевтичних практики, рекомендації європейських та міжнародних організацій (ВООЗ, FIP, ICH, PIC/S, EMA);
4. Правила відпуску лікарських засобів та медичних виробів різним категоріям відвідувачів аптек;
5. Протоколи фармацевта як галузевий стандарт фармацевтичної опіки;
6. Види, способи отримання та правила надання фармацевтичної інформації, консультації;
7. Сучасні принципи світової практики з наданням фармацевтичної допомоги соціально вразливим групам населення: дітям, жінкам, особам похилого віку, хворим на важкі та орфанні захворювання;
8. Основні поняття про біоеквівалентність лікарських засобів;
9. Теоретичні основи виробництва лікарських засобів, в т.ч. дитячих лікарських засобів;
10. Технологію лікарських засобів промислового виробництва, аптечного виробництва (виготовлення) та в умовах надзвичайних ситуацій;
11. Використання активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у виготовленні лікарських форм.
12. Фармацевтичні несумісності (фізичні, хімічні, фармакологічні), методи їх усунення;
13. Нові лікарські форми та терапевтичні системи доставки лікарських засобів;
14. Оригінальні (іноваційні) препарати та генерики. Вимоги, що висуваються до генеричних лікарських засобів.
15. Біофармацевтичні аспекти при фармацевтичній розробці лікарських засобів. Принципи космецевтики та безпечності застосування косметичної продукції;

16. Характеристики класичних і комплексних гомеопатичних засобів.
Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків.
17. Технологічні аспекти виготовлення косметичних засобів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 105 години, з них аудиторних – 54 год., самостійна робота – 51 год.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Тема 1. Біофармацевтичні, медико-біологічні та фармацевтичні аспекти лікарських засобів	10	2	2			6
Тема 2. Нові технології у фармації та медицині: біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління	12	2				10
Тема 3. Фармацевтична технологія екстемпоральних лікарських засобів. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання	16		8	4		4
Тема 4. Сучасний стан промислового виробництва лікарських засобів	27			20		7
Тема 5. Косметичні засоби в асортименті аптечного закладу	12		2	4		6
Тема 6. Гомеопатичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку	12		2	4		6
Тема 7. Технологічні аспекти лікарських засобів у педіатрії та геріатрії	8	2	2			4
Тема 8. Сучасні підходи до інформаційної та просвітницької діяльності фахівця фармації в аптечному закладі	8					8
Усього за дисципліну	105	6	16	32		51

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання

2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток, капсул, гранул.

3. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.

4. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів та пластирів трансдермальних.

5. Парентеральні лікарські засоби промислового виробництва.

6. Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском.

7. Косметичні засоби. Нормування виробництва та безпечність застосування косметичної продукції.

8. Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів. Підсумковий контроль.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів/провізорів-інтернів спеціалізації «Фармація» I частина» містить матеріал до 4 семінарських занять. У структурі кожного заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що розглядається. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Однорічна інтернатура зі спеціальності «Фармація» передбачає: 8 місяців роботи в базових аптечних закладах (заочний період) та 3 місяці навчання на кафедрах університету згідно з типовою програмою (очно-дистанційний період). З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (вхідний контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із фармацевтами (провізорами)-

інтернами. Надається перевага стандартизованим методам контролю та оцінювання результатів навчальної діяльності: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо фармацевт/провізор-інтерн набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 60%. Всі види робіт оцінюються викладачем за п'ятибальною шкалою.

Підсумковий контроль складається із контролю теоретичної та практичної підготовки. Практичні навички охоплюють аспекти технологічних процесів виробництва лікарських систем з урахуванням фізико-хімічних властивостей та медичного призначення; основних принципів організації охорони здоров'я, основних державних та відомчих документів, якими керується аптечна служба в своїй діяльності, принципів фармакологічної дії лікарських засобів та умов, які забезпечують ефективність та безпеку застосування, чинних норм відпуску отруйних, сильнодіючих, снодійних, наркотичних і прирівняних до них речовин, можливих адекватних замін лікарських засобів, біофармацевтичних аспектів лікарських засобів, основних напрямів наукових досліджень у фармації.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю та співбесіди. Комп'ютерний контроль знань проводиться в установленому порядку за затвердженими тестовими комп'ютерними програмами, згідно з програмою за спеціалізацією «Фармація».

Оцінка підготовки фармацевта / провізора-інтерна за результатами комп'ютерного тестування здійснюється за бінарної системою «атестований», «не атестований». Атестованим вважається провізор-інтерн, що має не менше, ніж 75% вірних відповідей.

Перелік скорочень

GDP	–	Належна практика дистрибуції;
GLP	–	Належна лабораторна практика
GMP	–	Належна виробнича практика;
GPP (НАП)	–	Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, Good Pharmaceutical Practice);
GSP	–	Належна практика зберігання (Good Storage Practice);
Na-КМЦ	–	натрій-карбоксиметилцелюлоза;
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
АФЦ	–	ацетилфталілцелюлоза;
ВМП	–	вироби медичного призначення, медичні вироби;
ВМС	–	високомолекулярні сполуки;
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДД	–	дієтична добавка;
ДФУ	–	Державна Фармакопея України;
ЕЦ	–	етилцелюлоза;
КМЦ	–	карбоксиметилцелюлоза;
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;
ЛР	–	лікарська речовина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	–	Міністерство охорони здоров'я України;
МФФ	–	Міжнародна фармацевтична федерація
МФЦ	–	метилфталілцелюлоза;
МЦ	–	метилцелюлоза;
НТД	–	нормативно-технічна документація;
ОПМЦ	–	оксипропілметилцелюлоза
ОТС-препарат	–	препарат безрецептурного відпуску
ПАР	–	поверхнево активні речовини;
ПВП	–	полівінілпіролідон;
ПЕГ	–	поліетиленгліколь;
ПЕО	–	поліетиленоксид;
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт.

Тема 1. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: реалізувати вимоги та елементи належної аптечної практики та належної практики зберігання, спираючись на системні знання нормативних та законодавчих актів України щодо забезпечення належної аптечної практики та належної практики зберігання, у тому числі забезпечення населення лікарськими засобами і медичними виробами та здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних лікарських препаратів.

Питання для контролю знань

1. Належні практики в фармації. Вимоги та елементи належної аптечної практики (GPP)
2. Діяльність фармацевта, пов'язана з виготовленням, отриманням, зберіганням, безпекою, розповсюдженням, застосуванням, відпуском і утилізацією ЛП та виробів медичного призначення
3. Діяльність фармацевта, пов'язана із забезпеченням ефективного ведення медикаментозної терапії та підвищенням ефективності системи медичної допомоги та охорони здоров'я. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів
4. Вимоги та принципи належної практики зберігання лікарських засобів (GSP)
5. Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів та медичних виробів у відповідності з вимогами GSP, ДФУ та інших нормативних документів

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Належні практики в фармації. Вимоги та елементи належної аптечної практики (GPP)

Фармацевтична продукція суттєво відрізняється від інших видів товарів та найбільш важливими відмінностями є те, що:

- споживач ЛЗ не сам приймає рішення про придбання ЛЗ, вирішує (якнайменше щодо важливих та рецептурних ліків) лікар;

- попит на ЛЗ частково залежить від його вартості (ціни);

- у разі придбання препарату, який «не підходить», пацієнт не може повернути ані гроші, ані товар, ані здоров'я;

- ані лікар, ані пацієнт не можуть оцінити споживацькі якості ЛЗ;

- існує ризик відмінностей характеристик ЛЗ на етапі доведення його ефективності та безпечності під час доклінічних та клінічних досліджень та характеристик того самого ЛЗ, який виробляється у промислових масштабах;

- прийнятність серійної продукції перевіряється за показниками якості, які входять до специфікації, але які не завжди пов'язані зі споживацькими властивостями ЛЗ;

- практично неможливо проконтролювати якість 100% продукції та видалити усі браковані одиниці; вибірковий контроль вимагає ефективних систем забезпечення якості;

- у загальнодержавному масштабі використання малоефективних або занадто дорогих ліків веде до невиправданих витрат як органів охорони здоров'я, так і споживачів, погіршує результати терапії та профілактики, а також знижує довіру до системи охорони здоров'я, лікарів, виробників фармацевтичної продукції та фармацевтів.

Аспекти створення якісних, ефективних ліків з мінімальним ризиком для здоров'я людини постають перед фармацевтичними фахівцями протягом усієї історії існування фармації.

Якість лікарського засобу складається з його ефективності, безпечності та відповідності вимогам НТД (специфікації, монографії ДФУ тощо), що

забезпечуються ефективним функціонуванням глобальної системи якості, до якої входять окремі спеціалізовані системи якості на кожному з етапів «життєвого циклу» ЛЗ. Фундаментальними елементами системи забезпечення якості, що мають міжнародне визнання, є система належних практик (рис. 1.1). Настанови з належних практик встановлюють стандарти якості на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу.

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФО, визначає належну аптечну практику (GPP), як аптечну практику, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, у наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.



Рис. 1.1. Система належних практик [джерело: власна розробка]

Закон України «Про лікарські засоби» (редакція 2022 року) визначає **належну аптечну практику** (*Good Pharmacy Practice, Good Pharmaceutical Practice, GPP*) як затверджений центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я,

галузевий стандарт, адаптований до законодавства Європейського Союзу, який визначає сукупність правил реалізації фармацевтичних послуг та допомоги у сфері аптечної діяльності, зокрема під час роздрібної торгівлі лікарськими засобами, їх зберігання, контролю якості, виготовлення (виробництва) лікарських засобів в умовах аптеки, відпуску, дотримання яких забезпечує ефективність фармакотерапії та якість лікарських засобів на етапах їх закупівлі, виготовлення (виробництва), зберігання та роздрібної торгівлі.

Вперше документ, на якому базуються національні стандарти з Належної аптечної практики, розроблений МФФ та прийняти на консультативній нараді в Токіо у 1993 році. У 1996 році ВООЗ та МФФ затвердили рекомендації з розробки і впровадження стандартів належної аптечної практики в аптеках громади та лікарняних аптеках. Рекомендації були оновлені у 1997 р. та 2011 р. з урахуванням постійних змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку та консультацій із 120 національними членами МФФ.

Належна аптечна практика фокусується на інтересах пацієнта та має на меті опис способів, якими фармацевти можуть поліпшувати доступ до медичної допомоги, зміцнення здоров'я та використання лікарських засобів від імені пацієнтів, яких вони обслуговують.

Місією фармацевтичної практики є поліпшення здоров'я та допомога пацієнтам з проблемами здоров'я з метою найкращого застосування лікарських засобів. Ця місія реалізується через шість компонентів:

- доступність для пацієнтів з або без призначення;
- виявлення та усунення або класифікація проблем зі здоров'ям;
- зміцнення здоров'я;
- забезпечення ефективності лікарських засобів;
- запобігання шкоди від ліків;
- прийняття відповідального використання обмежених ресурсів здоров'я.

Належна аптечна практика визначає *фармацевта* як медичного працівника зі спеціальною освітою і підготовкою, якому доручено його національними або іншими відповідними органами влади (наприклад, штату або

провінції) керування розподілом лікарських засобів для споживачів і докладання відповідних зусиль для їх ефективного та безпечного застосування.

Фармацевти відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю, вони повинні бути частиною будь-якої комплексної системи охорони здоров'я. Крім того, все більш складна і різноманітна природа ролі фармацевтів в системі охорони здоров'я і потребах здоров'я населення вимагає безперервної підтримки компетенції фармацевтів як працівників охорони здоров'я, які мають сучасні навички і досвід.

Правила GPP (рис. 1.2) передбачають підвищення вимог до фармацевтичного персоналу.

ВИМОГИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ

Керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта

Сутність фармацевтичної діяльності - у наданні ЛЗ та інших продуктів для здоров'я підтвердженої якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у мониторингу ефектів застосування

Інтегральна складова внеску фармацевта - сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному виконанню лікарських засобів

Мета кожного елемента фармацевтичного обслуговування повинна бути прийнятною для пацієнта, чітко прописаною та ефективно зваженою за участю всіх задіяних сторін

Рис. 1.2. Вимоги НАП [джерело: власна розробка]

Фармація – дуже динамічна професія, і роль фармацевта з часом зростає з розширенням сфери послуг і введенням нових спеціальностей, з переходом від ролі розповсюджувача ліків до ролі фахівця-постачальника послуг, орієнтованого на результат лікування та пацієнта. У якому б закладі не практикував фармацевт, він бере на себе все більшу персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Виділяють чотири основних види діяльності (ролі), де очікується залучення або нагляд фармацевта (рис. 1.3). Вони можуть змінюватись в залежності від обов'язків фармацевтичного працівника.



Рис. 1.3. Основні види діяльності, що утворюють НАП [джерело: власна розробка]

Основні елементи GPP (рис. 1.4) пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків та допомогти пацієнтам з проблемами здоров'я.



Рис. 1.4. Основні елементи GPP [джерело: власна розробка]

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, кваліфікацію працівників, методи оцінки, для яких мають бути розроблені стандарти. Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

На сьогодні Україна не має національного керівництва з належної аптечної практики. Як правило, законодавство усіх країн, де запроваджені вимоги НАП, регулює такі аспекти, як персонал, ліцензування, операційну діяльність аптеки (норми щодо приміщень, процесів і кадрового забезпечення), типи послуг аптеки і напрямки її діяльності, а також пов'язана з цим винагорода, а також вимоги щодо відпуску лікарських засобів (облік, маркування тощо). В Україні ці аспекти регулюються спектром чинних нормативних актів.

Професійні функції фармацевтів та клінічних фармацевтів в Україні наразі обмежені порівняно з їх функціями у інших країнах. Потребує уточнення відповідальність фармацевта при виконанні будь-яких функцій під час професійної діяльності. Водночас, регулювання діяльності фармацевта – невід'ємна частина концепції ВООЗ та МФФ. Українська фармацевтична галузь продовжує свій розвиток, орієнтуючись на європейський досвід та напрямки.

Діяльність фармацевта, пов'язана з виготовленням, отриманням, зберіганням, безпекою, розповсюдженням, застосуванням, відпуском і утилізацією ЛП та виробів медичного призначення

У межах професійної діяльності фармацевт виконує наступні функції, пов'язані з виготовленням, отриманням, зберіганням, безпекою, розповсюдженням, застосуванням, відпуском і утилізацією ЛП та виробів медичного призначення:

- виготовлення екстемпоральних лікарських засобів і виробів медичного призначення;

- отримання, зберігання і безпека лікарських препаратів і виробів медичного призначення;

- розповсюдження лікарських засобів і виробів медичного призначення;
- застосування-ліків, вакцин та інших ін'єкційних препаратів;
- відпуск виробів медичного призначення;
- утилізація лікарських препаратів і виробів медичного призначення.

Гарантування якості у аптеці починається з поставок ліків, включаючи виявлення неправдивих / фальсифікованих / підроблених ліків, що гарантується чітким виконання професійних обов'язків фармацевтами. Фармацевти також повинні забезпечувати належне зберігання лікарських засобів і якісне приготування ліків, у відповідності до основних законодавчих норм, які діють у країні.

Реалізація (відпуск) громадянам лікарських засобів за рецептом та без рецепта лікаря здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджено «Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів». Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст має в рамках своїх можливостей та повноважень у першу чергу перевірити вірність виписування рецепту. Відпускати лікарські засоби за Рецептами, виписаними з порушенням Правил, забороняється. Рецепти обов'язково виписуються на рецептурні лікарські засоби; безрецептурні лікарські засоби, вироби медичного призначення у разі відпуску їх безоплатно чи на пільгових умовах; лікарські засоби, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без

рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 2961 найменування лікарських препаратів.

При відпуску безрецептурних лікарських засобів фахівець повинен дотримуватися протоколів фармацевта. На сьогодні затверджені 36 протоколів при відпуску лікарських засобів з аптечних закладів та їх структурних підрозділів (Наказ МОЗ України від 05.01.2022 №7 «Про затвердження протоколів фармацевта»).

Також діяльність фармацевтичних працівників включає забезпечення належного застосування ліків таким чином, щоб схеми дозування і лікарські форми були доцільними; інструкції для використання пацієнти добре розуміли; проводити запобігання медико-харчових взаємодій; обов'язково інформувати щодо несприятливих медикаментозних реакціях, включаючи алергію та інші протипоказання, рекомендувати ліки з вартістю, що є прийнятною для пацієнта.

Фармацевти відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю.

Діяльність фармацевта, пов'язана із забезпеченням ефективного ведення медикаментозної терапії та підвищенням ефективності системи медичної допомоги та охорони здоров'я. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів

Безпека ліків – комплексне поняття, що має на увазі забезпечення якості ліків на всіх етапах їх обігу, у т.ч. виробництво, транспортування, зберігання та раціональне застосування в медичній практиці з метою вилучення або мінімізації виникнення токсичних та побічних ефектів при роздільному та одночасному застосуванні з іншими ліками чи компонентами їжі.

Безпека ліків визначається на стадії фармацевтичної розробки лікарських засобів, забезпечується в процесі промислового виробництва, вивчається на стадії доклінічних і клінічних досліджень, оцінюється на етапі реєстрації, а моніторинг безпеки ліків проводиться протягом усього їх життєвого циклу.

Одного тільки досвіду чи експертної думки недостатньо для кваліфікованого рішення про належну терапію. Найточнішим джерелом наукових доказів, які можуть бути використані для визначення та задоволення потреб пацієнтів у здоров'ї, є високоякісні наукові дослідження. У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – фармацевт», що дозволяє оптимізувати використання ЛП і покращити результати лікування (рис. 1.5).

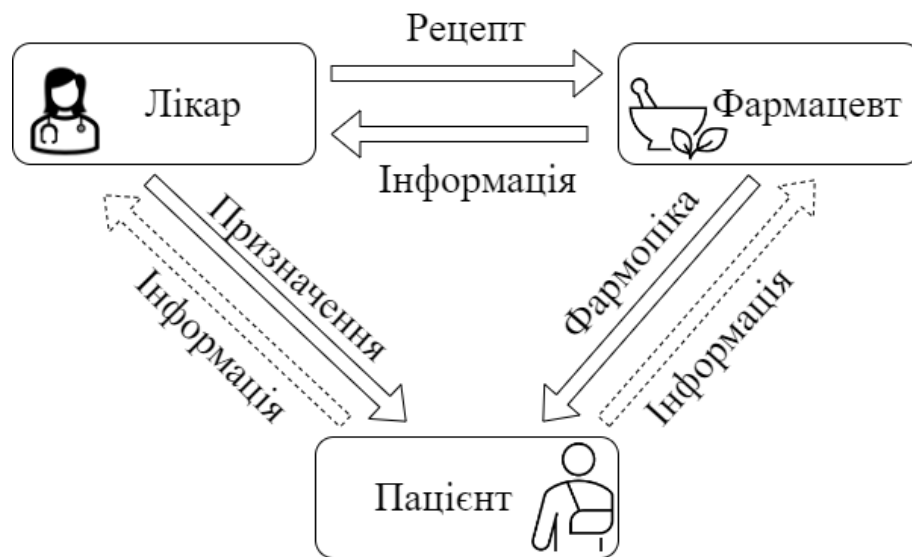


Рис. 1.5. Взаємодія між лікарем, пацієнтом, фармацевтом [джерело: власна розробка]

Лікар:

- діагностує, приймає рішення щодо тактики ведення хворого;
- проводить профілактику, визначає фармакотерапію;
- консультує хворого, проводить роз'яснювальну роботу;
- призначає та прописує лікарські засоби;
- сприяє процесу реабілітації та проводить адаптацію хворого.

↓

Пацієнт (хворий):

- радиться з лікарем, виконує рекомендації лікаря;
- консультується з фармацевтом, виконує рекомендації фармацевта щодо особливостей дозування та споживання ЛЗ, призначених лікарем

↑

Фармацевт:

- відпускає ЛЗ за рецептом або без (залежно від групи препаратів);
- надає консультативно-інформаційні послуги хворому про особливості використання ЛЗ та умови його дозування;
- дотримується умов фармацевтичної опіки, етики, допомоги;
- допомагає хворому знайти компроміс з лікарем.

Концепція належної аптечної практики часто розглядається в контексті поняття «фармацевтична допомога».

Фармацевтична допомога – це відповідальне надання лікарської терапії з метою досягнення певних результатів, які покращують якість життя пацієнта.

Фармацевтична допомога включає наступні функції фармацевта:

- виявлення потенційних та фактичних проблем, пов'язаних з ліками;
- вирішення актуальних проблем, пов'язаних з ліками;
- запобігання проблемам, пов'язаним з ліками.

Фармацевтична діяльність включає відпуск ліків, надання інформації про ліки, консультування пацієнтів, моніторинг лікарських засобів, підготовку до парентерального харчування, моніторинг побічних реакцій на ліки, узгодження лікарських засобів, розробку протоколів/керівництв щодо лікарських засобів тощо.

Численними дослідженнями доведено, що участь фармацевта у стаціонарному лікуванні підвищує безпеку пацієнтів і покращує результати. Основними послугами, які надає фармацевт, який працює у штаті лікарні, є оцінка вживання ліків, робота з інформацією про ліки, моніторинг побічних реакцій, розробка протоколів/інструкцій щодо лікарських засобів тощо. У ході допомоги амбулаторним пацієнтам, участь фармацевта сприяє зменшенню побічних ефектів від лікарських засобів, покращенню знань пацієнтів про ліки, підвищенню прихильності до лікування та покращенню якості життя як результату надання фармацевтичних послуг.

Фармацевти відіграють вирішальну роль у самолікуванні та лікуванні нетяжких захворювань.

Самолікування базується на виборі і використанні ліків, які дозволені для використання без медичного нагляду та схвалені як безпечні та ефективні, якщо використання здійснюється відповідно до інструкції. Такі ліки часто називають «безрецептурні» або «ОТС-препарати».

Для самолікування доступні три категорії засобів: ліки, що відпускаються без рецепта, дієтичні добавки та додаткові і альтернативні ліки. Хоча більшість дорослих пацієнтів віддає перевагу самолікуванню легких станів, вибір безрецептурних продуктів продовжує залишатись проблемою для багатьох споживачів не лише в межах кожного терапевтичного класу, але й між оригінальними та генеричними препаратами тощо.

Як відомо, неналежне застосування навіть безрецептурних продуктів може наносити шкоду пацієнту через випадки взаємодії, особливо з препаратами рецептурної групи, а також через збільшення небажаних (побічних) явищ, особливо у вразливих категорій пацієнтів (діти, літні люди, жінки, які вагітні або годують груддю). Підвищений ризик несприятливих наслідків може також бути пов'язаний із наявністю декількох хворобливих станів (коморбідність), більшим вживанням ліків тощо.

Завдяки своїм знанням та навичкам, досвіду та доступності фармацевти забезпечують рекомендовані безпечні та ефективні методи лікування для оптимізації результатів.

Інформація, що надається фармацевтичними працівниками, дозволяє пацієнту отримати лікування, яке підходить до певного стану. Консультації фармацевтичного працівника впливають на рішення споживача фармацевтичного продукту, у тому числі на:

- вибір між брендовим (оригінальним) препаратом та генериком;
- попередження помилок при самолікуванні;
- ідентифікацію проблем, що потребують втручання/нагляду лікаря.

Також інформація, отримана від фармацевта дозволяє пацієнту отримати знання та сформувати навички, які дозволять йому контролювати свій стан та вчасно ідентифікувати загрозливі симптоми.

Відповідно до правил і рекомендаціями НАП (GPP) для кожного симптому або нездужання, яке можна лікувати самостійно, існує окремо розроблений алгоритм, з яким в обов'язковому порядку повинен бути ознайомлен фармацевт, що працює в аптеці. Дії фармацевта при здійсненні фармацевтичної опіки пацієнтів під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів можуть бути представлені у вигляді наступного алгоритму (рис. 1.6).

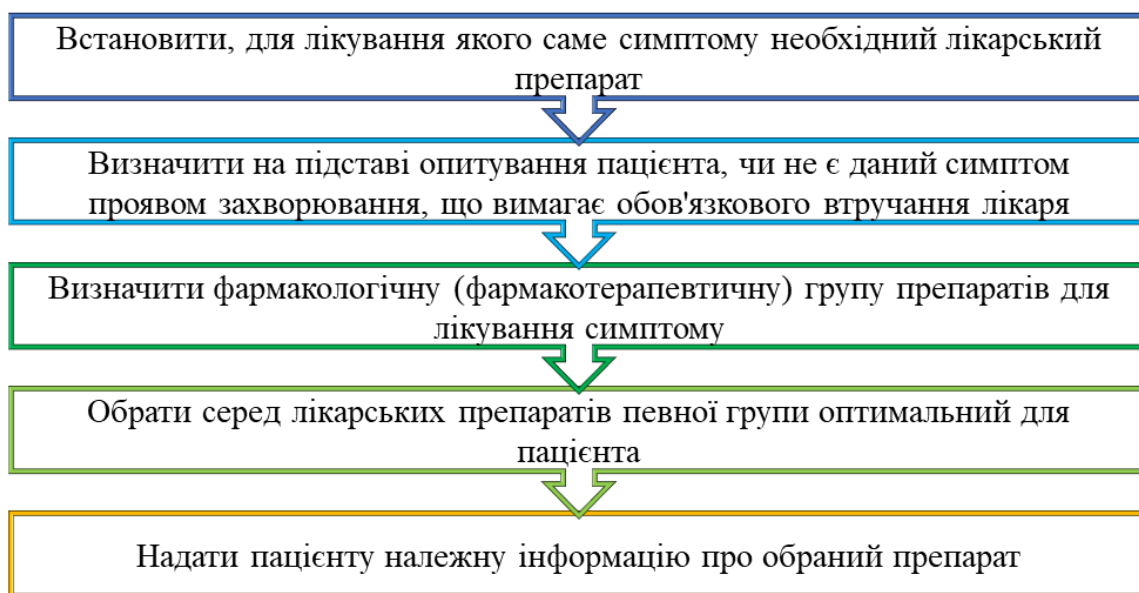


Рис. 1.6. Алгоритм фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску ОТС-препарату [джерело: власна розробка]

При доборі лікарського засобу важливим є лікарський анамнез пацієнта – відомості про попередню медикаментозну терапію. У ряді випадків причиною виникнення симптомів можуть бути небажані (побічні) реакції на приймання лікарського засобу, а також випадки взаємодії.

Важливими є наступні кроки надання фармацевтичної допомоги.

1. Правильно оцінити проблему пацієнта.

Коли пацієнт звертається за рекомендацією або просить відпустити йому не прописаний препарат, фармацевт повинен одержати інформацію, що

дозволяє належним чином оцінити конкретну проблему зі здоров'ям у даного пацієнта. Для цього необхідно обов'язково з'ясувати, у кого виникла проблема (оцінити приналежність пацієнта до групи ризику, використовувати ці відомості при подальшому консультуванні), які симптоми, як давно триває нездужання, чи ухвалювалися які-небудь заходи, інші лікарські препарати.

Фармацевту необхідно визначити чи не пов'язані симптоми із серйозним розладом здоров'я. У такому випадку хворого слід направити до лікаря, щоб він негайно одержав його рекомендації. При менш серйозній проблемі зі здоров'ям слід надати пацієнту консультацію щодо усунення встановленої проблеми або полегшення стану. При цьому рекомендувати використання ліків необхідно тільки у випадку реальної потреби.

2. Забезпечити пацієнта безрецептурним лікарським засобом.

Фармацевт повинен максимально використовувати свої професійні знання й досвід при виборі безрецептурних лікарських засобів, враховуючи їх ефективність, безпеку, якість і економічну доцільність. При відпуску безрецептурного препарату забезпечити повну інформацію про дію препарату, способі його застосування (як, коли, у яких дозах), тривалості лікування, можливі побічні ефекти, сумісність з іншими ліками, ДД, їжею.

3. Забезпечити пацієнту подальше спостереження. Здійснити оцінку ефективності препарату (за допомогою та на основі відомостей від пацієнта).

У разі, якщо симптом не зникають через визначений період, фармацевт має рекомендувати пацієнту звернутися до лікаря для встановлення діагнозу та визначення подальшої тактики лікування.

Важливим аспектом, який впливає на ефективність та безпечність терапії, є прихильність пацієнта до лікування або **комплаєнс (комплаєнсність)**.

Комплаєнсність пацієнта до лікування – це готовність пацієнта виконувати рекомендації та призначення лікаря чи фармацевта. На сьогодні термін *комплаєнс* все частіше замінюється терміном «прихильність до лікування», що позначає збільшення ролі пацієнта у прийнятті рішень стосовно

свого здоров'я та лікування та співпрацю пацієнта з постачальником медичних послуг (лікарем, фармацевтом).

Поширеність недотримання режиму лікування становить у середньому 50% пацієнтів, які приймають ліки від хронічних захворювань. Приблизно 50-90% пацієнтів припиняють прийом ліків до кінця першого року лікування. Особливо це характерно для хронічних станів, що потребують по життєвого лікування – гіпертонії, діабету 2 типу, часто – ожиріння та депресії.

Порушення режиму приймання призводить до відсутності оптимальної клінічної користі, підвищує вірогідність збільшення дози (через погіршення стану), настання небажаних наслідків і взаємодії, викликати прогресування захворювання та знизити якість життя. У літературі повідомляється, що недотримання режиму лікування призводить до приблизно 125 000 смертей на рік у США і відповідає за 33-69% госпіталізацій, пов'язаних із прийомом ліків.

Існує широкий спектр причин, через які пацієнти порушують режим приймання ліків. ВООЗ розділяє такі причини на п'ять категорій, що представлені на рис. 1.7.

Такі фактори, як несприятливі ефекти або складність режиму лікування, можна усунути за допомогою ефективного часу для покращення прихильності. Інші фактори, такі як питання доступності ліків або транспорту, також можна вирішити вчасно. Однак фактори, які пов'язані з переконаннями пацієнтів щодо препарату, хвороби, системи охорони здоров'я, постачальника тощо, можуть бути складнішими для вирішення, і для їх усунення потрібно більше часу та ресурсів. Крім того, нещодавні дослідження показали, що у пацієнтів з достатньою медичною грамотністю відмічався сильний зв'язок між переконаннями пацієнтів та прихильністю до лікування, а у пацієнтів з недостатньою медичною грамотністю такого зв'язку не було. Таким чином, оцінка медичної грамотності пацієнтів має важливе значення для забезпечення їх прихильності до лікування.

Соціальні/економічні

- Сім'я та/або опікун;
- Соціальна підтримка;
- Соціальна стигматизація хвороби;
- Вартість ліків (лікування);
- Покриття за рецептом страхування/роботодавця;
- Соціально-економічний статус;
- Зайнятість;

Фактори, пов'язані з терапією

- Побічні ефекти;
- Зручність режиму;
- Ефективність ЛПІ (об'єктивна та уявна);
- Тривалість лікування;
- Вид препарату;
- Організація лікування (обстановка, план, психотерапія тощо);

Фактори, пов'язані з пацієнтом

- Вік;
- Стать;
- Сімейний стан;
- Освіта;
- Етнічна приналежність;
- Житло;
- Когнітивні функції, проблеми з пам'яттю;
- Знання пацієнта про захворювання/лікування;
- Переконання щодо ліків та щодо захворювань;
- Психологічний профіль;
- Супутні захворювання та анамнез;
- Зловживання алкоголем, наркотичними речовинами;
- Перешкоди, пов'язані з пацієнтом (транспортування тощо);

Фактори, пов'язані зі станом

- Наявність симптомів;
- Тяжкість захворювання;
- Клінічне поліпшення;
- Психічні розлади;
- Специфічні захворювання;
- Тривалість хвороби;

Фактори, пов'язані з системою охорони здоров'я

- Перешкоди для доступу до медичної допомоги;
- Погане забезпечення ліками;
- Рецепт від спеціаліста;
- Отримання незрозумілої, множинної або суперечливої інформації про введення ліків;
- Якість спілкування між постачальником медичних (фармацевтичних) послуг та пацієнтом;
- Відсутність ефективного спостереження за пацієнтами

Рис. 1.7. Причини, через які пацієнти порушують режим приймання ліків

Оцінити комплаєнсність можна шляхом безпосередніх питань або порекомендувати пацієнту вести щоденник приймання ліків, що також допоможе оцінити терапевтичний та небажані ефекти.

Роль медичного (фармацевтичного) працівника полягає в тому, щоб зрозуміти пацієнта та оцінити фактори, які викликають недотримання режиму приймання у тій чи іншій ситуації. Саме відсутність адекватного спілкування між постачальником медичних (фармацевтичних) послуг призводить до найбільшої кількості порушень режиму застосування.

На сьогодні питанню підвищення схильності пацієнтів до лікування присвячена велика кількість досліджень та розроблено велику кількість теорій. Часто використовуються наступні методи покращення прихильності (рис 1.8).

Поведінкове (зміна поведінки)

- Телефонне спостереження, відвідування, програми лікування, підказки та нагадування, зв'язування прийому ЛЗ з розпорядком пацієнта

Освітні (розширення знань та переконань)

- Освітні програми, навички самоуправління, управління побічними ефектами

Інтегровані втручання догляду

- Співпраця між лікарями, фармацевтами, медсестрами та ін.

Втручання з самоконтролю

- Постановка цілей, самоконтроль щодо симптомів, способу життя, режиму, доступ до власної медичної документації, контроль стимулів і коригуючий зворотній зв'язок; соціальна підтримка; телемедицина, веб-втручання, мобільні застосунки;

Втручання щодо комунікації ризику

- Допомога у прийнятті рішень, навчальні інструменти.

Упаковка та щоденні нагадування

- Дзвінки, текстові повідомлення, інтерактивні голосові відповіді, таблеткові бокси, блистерні упаковки з розміткою

Рис. 1.8. Методи покращення прихильності [джерело: власна розробка]

Найбільш перспективними є освітні втручання, підходи до ведення випадків, нагадування та багатокomпонентний підхід під керівництвом фармацевта.

Фармацевти є промоуторами здоров'я суспільства через виявлення осіб, які потенційно схильні до проблем зі здоров'ям, консультування пацієнтів щодо профілактики захворювань та інших практик, пов'язаних зі здоров'ям, а також через участь у кампаніях підвищення обізнаності щодо проблем громадського здоров'я. Також фармацевти ініціюють діалог з пацієнтами, формують запитання для збору відповідної інформації та забезпечують об'єктивну освіту щодо терапії, використовуючи різноманітні модальності, засновані на конкретних факторах пацієнта.

Вимоги та принципи належної практики зберігання лікарських засобів (GSP)

Як відомо, належні умови зберігання ліків є важливим аспектом безпечного та ефективного лікування. Ефективність ліків погіршується через неправильні умови зберігання, зокрема неправильну температуру

Зберігання лікарських засобів має місце на усіх етапах життєвого циклу, тому вимоги належної практики зберігання мають особливе значення для фармацевтичної галузі.

Належна практика зберігання лікарських засобів (GSP) – спеціальні заходи, призначені для організацій, задіяних у виробництві лікарських засобів, їх зберіганні, транспортуванні, дистрибуції та роздрібній торгівлі.

На підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та документу ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2 розроблено та впроваджено Настанову «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634.

Метою Настанови є опис заходів, які вважаються необхідними для зберігання та транспортування лікарських засобів. Ці правила повинні застосовуватися усіма суб'єктами господарювання, які беруть участь у обігу лікарського засобу: виробники лікарських засобів, імпортери, підрядники та

оптові постачальники, аптечні заклади та лікарняні аптеки, - з урахуванням особливостей виду діяльності та вимог чинного законодавства.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» органічно доповнює настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції (GDP); Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP). Також з цією настановою пов'язані документи, що містять положення стосовно холодового ланцюга (особливо для вакцин та біологічних препаратів) та документи ЄС, наприклад, такі як Європейська Фармакопея тощо.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує аспекти, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, зберігання поверненого товару, зберігання підчас відправки та транспортування, відкликання продукції (рис. 1.9).



Рис. 1.9. Аспекти, що регламентує GSP [джерело: власна розробка]

На кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки

відповідно до закріплених обов'язків. Персонал повинний використовувати захисний або робочий одяг відповідно до діяльності, що здійснюється.

Матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства. Температурний режим, вологість та санітарні умови у приміщеннях для зберігання матеріалів та лікарських засобів повинні бути належним чином забезпечені та контролюватися зі встановленою періодичністю.

Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі. Вони повинні розміщуватись на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування.

Лікарські засоби та матеріали, які є відбракованими, поверненими, відкликаними або такими, термін придатності яких минув, слід зберігати у належним чином обладнаній карантинній зоні, щоб запобігти їх використанню.

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Поводитись з матеріалами та лікарськими засобами слід таким чином, щоб запобігти їх контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

Матеріали та лікарські засоби слід зберігати в умовах, які забезпечують підтримання їх якості. Необхідно дотримуватись правила «першим отриманий / першим відпущений».

Наркотичні ЛЗ слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарські засоби повинні бути захищені від впливу сторонніх

запахів та інших забруднень, а також інтенсивного освітлення. Приміщення для зберігання мають бути сухими та добре вентилятованими. Для лікарських засобів, які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання.

Також регламентуються вимоги до документації. Для усіх дій у зонах зберігання повинні бути наявні письмові інструкції та протоколи, у яких фіксуються методики зберігання, рух матеріалів та ЛЗ та ін.

Для кожного матеріалу та ЛЗ повинна бути наявна достатня інформація щодо рекомендованих умов зберігання та застережень, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань.

Усі матеріали та лікарські засоби зберігаються у контейнерах, що не чинять негативного впливу на якість лікарського засобу (матеріалу) та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Контейнери повинні бути чітко марковані відповідно до чинного законодавства.

Усі запаси повинні періодично контролюватися на наявність застарілих матеріалів та ЛЗ. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати, ні використовувати. Вони повинні зберігатися окремо від інших ЛЗ.

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

Матеріали і лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілісність, а також щоб:

- не була втрачена можливість ідентифікації;
- не були контаміновані іншими речовинами і самі не контамінували їх;
- вжиті відповідні засоби для запобігання ушкодженням і крадіжкам;
- зберігалися у належних умовах і не зазнали надмірного впливу високої або низької температури, світло, волога та ін.

При транспортуванні також слід дотримуватись визначених умов зберігання. Лікарські засоби які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Слід звернути увагу на вимоги належної практики зберігання, які стосуються термінів придатності, зазначення умов зберігання тощо.

Термін придатності – це термін, до якого виробник гарантує повний терапевтичний ефект та описану в інструкції ступінь безпеки при умові знаходження в умовах, що відповідають вимогам діючої нормативно-технічної документації.

На всіх лікарських засобах (рецептурних та безрецептурних), ДД та травах, що відпускаються з аптек, має бути вказаний термін придатності. Термін придатності, вказаний на упаковці, актуальний до відкриття первинної упаковки, тобто до моменту, коли до лікарського засобу не має доступу повітря. На пакуванні або інструкції у деяких ліків може бути зазначено, протягом якого терміну після відкриття упаковки потрібно використати препарат. Так, наприклад, на очних краплях нерідко вказано, що після зняття герметичної кришки їх можна використовувати не більше місяця, а в деяких випадках максимум два тижні. По закінченні цього терміну препарат може припинити здійснення лікувального ефекту, а інколи навіть стати небезпечним.

Лікарські засоби, термін придатності яких минув, не повинні використовуватися. Однак дослідження стабільності хімічних сполук показали, що при неушкодженій первинній та вторинній упаковці термін, протягом якого ЛП зберігає стабільність, може бути значно більшим вказаного при дотриманні умов зберігання.

Окремі ЛЗ нарівні з основним терміном придатності мають додатковий. Такі препарати після закінчення основного терміну підлягають переконтролю в контрольно-аналітичній лабораторії і при позитивному результаті реалізуються згідно з додатковим терміном придатності. Переконтролю підлягають також препарати, в яких до закінчення терміну придатності виявлені зовнішні зміни.

Дата повторних випробувань – це дата, коли матеріал має бути випробуваний повторно, з метою підтвердження його придатності для використання. Це дата, що зазначає, коли слід повторно оцінити зразки діючої речовини, щоб переконатися в тому, що вона все ще відповідає вимогам

специфікації і, отже, придатна для використання при виробництві даного лікарського засобу.

При зберіганні препаратів слід враховувати такі параметри, як температура, освітлення, вологість та чистота приміщення. Правильне зберігання ЛЗ може збільшити термін їх можливого використання.

Режим зберігання – це сукупність кліматичних і санітарно-гігієнічних вимог, які забезпечують збереження товарів.

Умови зберігання – це сукупність зовнішніх дій навколишнього середовища, які зв'язані з режимом зберігання та розміщенням товарів в сховищі.

Більшість ЛЗ може зберігатися при температурі до +25°C, ті, що вимагають захисту від дії підвищеної температури, зберігаються при кімнатній температурі (18-20°C) або прохолодній (12-15°C). Для деяких препаратів потрібно зберігання у холодильнику при температурі 5-8°C.

Зберігання лікарських засобів в аптеках здійснюється за такими правилами:

1. У відповідності до токсикологічних груп:

- наркотичні, психотропні ЛЗ і прекурсори списку № 1;
- отруйні препарати;
- сильнодіючі ліки;
- лікарські засоби загального списку.

2. У відповідності до фармакологічних груп.

3. У залежності від способу застосування (внутрішнє і зовнішнє).

4. Лікарські засоби в масі «ангро» або «балк-формі» у відповідності до агрегатного стану (рідкі, сипучі, газоподібні тощо).

5. У залежності від фізико-хімічних властивостей препаратів і впливу різних факторів зовнішнього середовища.

6. З урахуванням встановлених термінів зберігання для лікарських засобів з обмеженим терміном придатності.

7. З урахуванням характеру різних лікарських форм.

Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів та медичних виробів у відповідності з вимогами GSP, ДФУ та інших нормативних документів

Умови зберігання лікарських препаратів засновуються на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарат. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Умови зберігання лікарських засобів та АФІ мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримуватись.

У Державній фармакопеї України не виділено безпосередньо розділ зберігання лікарських засобів. Але у розділі «Загальні статті на лікарські засоби» у кожній статті виділено спеціальна частина ЗБЕРІГАННЯ, у якій описано певні особливості зберігання стосовно даної лікарської форми (рис. 1.10). Описані у ДФУ лікарські засоби слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Як витікає з схеми, загальною вимогою ДФУ 2.0 при зберіганні лікарських форм є забезпечення умов для збереження належної мікробіологічної чистоти.

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання. Це пов'язано, у першу чергу, із залежністю умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Так, наприклад, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень, що пов'язано з особливостями пакування, властивостями, що обумовлені хімічним складом діючих речовин, такі засоби можуть різнитися дуже сильно, тому така загальна стаття не містить розділу «зберігання».

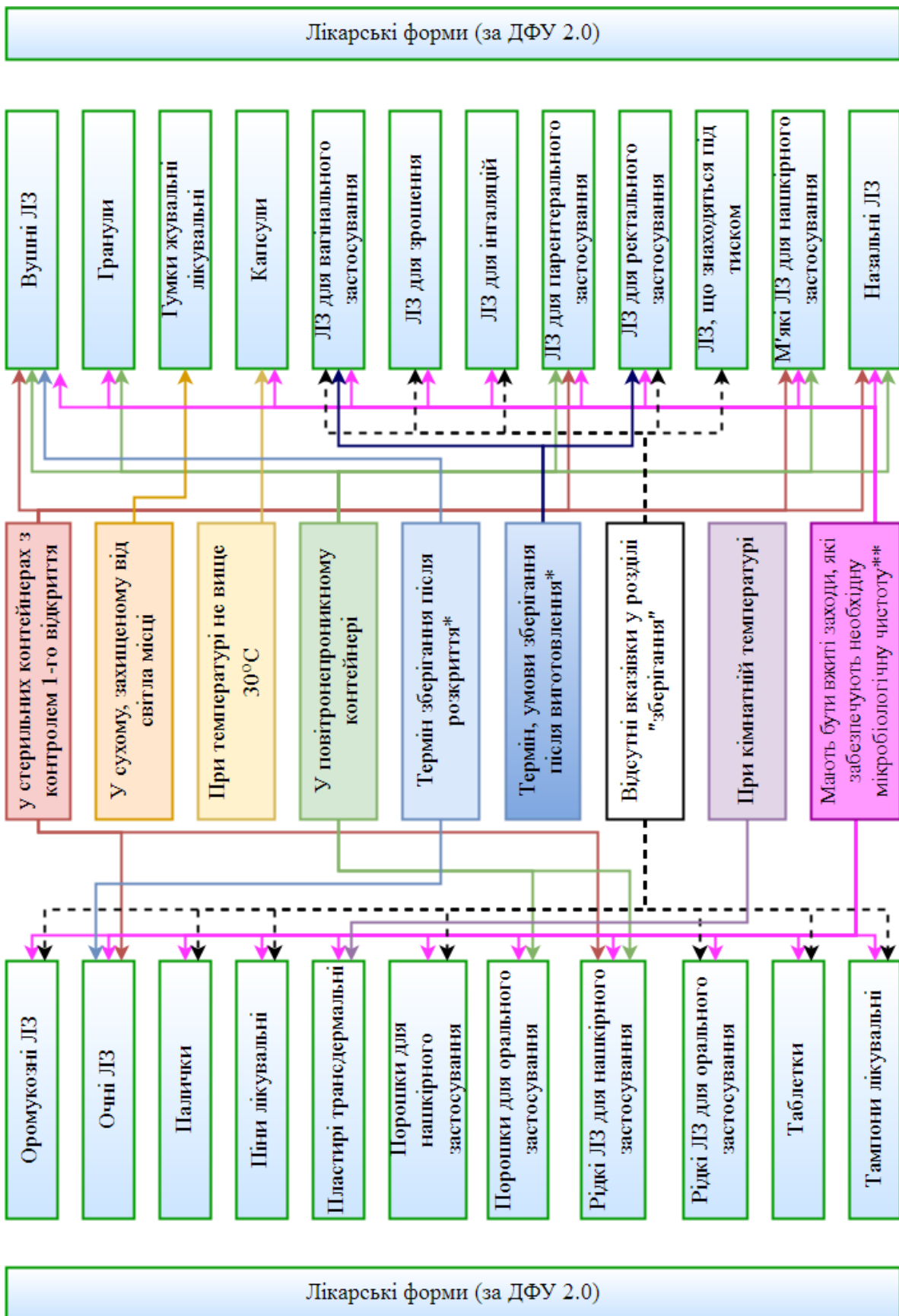


Рис. 1.10. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм (* - підрозділ «маркування»; ** - підрозділ «виробництво») [джерело: власна розробка]

При маркуванні лікарських препаратів, що присутні на ринку України, застосовуються точні формулювання:

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;
- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
 - «Не охолоджувати»;
 - «Не заморожувати».

У ДФУ 2.0 у розділі «зберігання» використовується такі вказівки:

- «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері.
- «У захищеному від світла місці». Ця вимога забезпечуються виготовленням первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або лікарська речовина має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 1.11).

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, «Зберігати в оригінальній упаковці», то у короткій характеристиці до препарату і інструкції для медичного застосування зазначення «Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання» слід замінити на формулювання «Для цього

лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання».



Рис. 1.11. Спеціальні зазначення відносно умов зберігання. [джерело: власна розробка]

Таким чином, вимоги ДФУ 2.0 доповнюються та уточнюються вимогами Належних практик, служачи, у першу чергу методичними вказівками для організації умов зберігання лікарських засобів та АФІ, а також для визначення належних умов зберігання у процесі досліджень стабільності.

Певні аспекти зберігання регламентуються також Наказом МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» (має рекомендаційний характер), Наказом МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» та іншими.

Зокрема, наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» містить рекомендації щодо зберігання медичних виробів.

Медичні вироби (вироби медичного призначення) класифікують в залежності від матеріалу, з якого вони виготовлені. Такі вироби слід зберігати окремо за групами:

- гумові вироби;
- вироби з пластмас;
- перев'язувальні засоби та допоміжні матеріали;
- вироби медичної техніки.

Гумові вироби потребують захисту від світла, високої (більше 20°C) та низької (нижче 0°C) температури повітря; механічних пошкоджень (стискування, згинання, скручування, витягування). Їх слід зберігати на відстані не менш 1 м від нагрівальних приладів. Для попередження висихання, деформації та втрати їх еластичності, відносну вологість не менш 65%; ізоляцію від дії деяких речовин (йод, хлороформ, хлористий амоній, лізол, формалін, кислоти, органічні розчинники, змащувальні масла, луги, хлорамін Б). Для підтримування в сухих приміщеннях підвищеної вологості рекомендується ставити посудину з 2% водним розчином карболової кислоти. У шафах рекомендується ставити посудини з вуглекислим амонієм, який сприяє зберіганню еластичності гуми.

Широкий асортимент *виробів з пластмаси* (наконечники, пробірки, пластмасові частини приладів, таблетниці тощо) слід зберігати у вентильованому темному, сухому приміщенні при кімнатній температурі на віддалі не менш ніж 1 м від опалювальних приладів. У приміщенні, де зберігаються целофанові, целонові, целулоїдні, амінопластові вироби, слід підтримувати відносну вологість повітря не вище 65%.

Перев'язувальні матеріали представлені ватою, марлею, бинтами стерильними, нестерильними, гіпсовими, а також перев'язувальними матеріалами, просоченими препаратами та спеціальними пов'язками. Їх зберігають в сухому провітрюваному приміщенні в шафах, ящиках, на стелажах та піддонах, які повинні бути пофарбовані всередині світлою масляною фарбою та утримуватися в чистоті. Шафи, де знаходяться перев'язочні матеріали, періодично протирають 0.2 % розчином хлораміну або хлорним вапном. Так само зберігають ватно-марлеві гігієнічні засоби (палички, диски, серветки).

Сьогодні у аптеках представлений широкий асортимент спеціалізованих пов'язок: *гідрогелевих, плівкових, мазевих сітчастих, гідроколоїдних, губчастих, альгінатних, гідроактивних, адсорбуючих тощо.*

Гідрогелева пов'язка (рис. 1.12) забезпечує тривале зволоження та захист рани і застосовується на сухих, неінфікованих ранах. Вона складається з гідрогелю на полімерній основі та містить велику кількість води (від 60 до 95%).

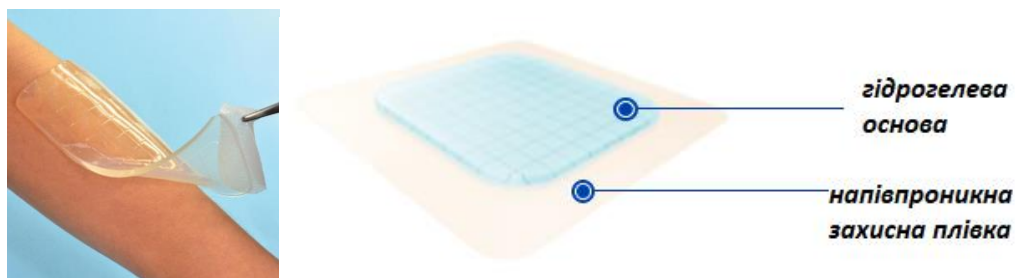


Рис 1.12. Гідрогелева пов'язка [джерело: 12, 17]

Гідрогелева пов'язка може бути наповнена лікарськими засобами – знеболюючими, протизапальними, кровоспинними тощо. Такі пов'язки зберігаються у заводському індивідуальному пакуванні, яке захищає їх від мікробної контамінації (стерильно до відкриття пакування) у місці, не доступному для дітей. Через великий вміст води, вимагають захисту від нагрівання (температура зберігання – не вище 40°C).

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092

3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
4. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). [Електронний ресурс]. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009
5. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>
6. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>
7. Про затвердження протоколів фармацета [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 05.01.2022 р. №7. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>
8. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

9. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

Додаткова

10. Al-Quteimat O. M. Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice / O. M. Al-Quteimat, A.M. Amer // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – Vol. 24, Is. 4. – P. 447-451.
11. Drug Safety in Developing Countries. Achievements and Challenges [Електронний ресурс] / Ed. Yaser Al-Worafi. - Academic Press, 2020. – Режим

доступу: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128198377/drug-safety-in-developing-countries>

12. Hartmann HydroTac Comfort géllel impr. habkötszer 8x15 cm 1db [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<https://www.segedeszkozok.hu/spd/685807-1db/Hartmann-HydroTac-Comfort-gellel-impr-habkotszer-8>

13. Kumar N. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry / N. Kumar, A. Jha // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, Is. 2. – P. 176-183.

14. Nakhla N. Self-Care/Over-the-Counter Drugs/Minor Ailments in Pharmacy Practice / N. Nakhla: Ed. Zaheer-Ud-Din Babar // Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy. – Elsevier, 2019. – P. 395-417. DOI 10.1016/B978-0-12-812735-3.00721-4.

15. Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study [Электронный ресурс]/ R. R. Martins, A. D. Farias, Y. M. da Costa Oliveira, R. dos Santos Diniz, A. G. Oliveira // Revista de Saude Publica. – 2017. – Vol. 51. – Режим доступа: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000053>

16. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38.

17. Steryle opatrunki hydrożelowe Aqua-Gel® [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rexomed.com.pl/produkt/steryle-opatrunki-hydrozelowe-aqua-gel/>

18. Thielmann A. Improving knowledge on vaccine storage management in general practices: Learning effectiveness of an online-based program / A. Thielmann, M.-T. Puth, B. Weltermann // Vaccine. – 2020. – Vol. 38, Is. 47. – P. 7551-7557. DOI 10.1016/j.vaccine.2020.09.049

19. Unni E. J. Medication Adherence / E. J. Unni; Ed. Zaheer-Ud-Din Babar, Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy, - Elsevier, 2019. – P. 27-37. DOI 10.1016/B978-0-12-812735-3.00303-4.

20. Zimenkovsky A. Chapter 5 - Pharmacy services and pharmacy practice research in Ukraine / A. Zimenkovsky, M. Sekh, Zaheer-Ud-Din Babar; Ed. Zaheer-Ud-Din Babar // Pharmacy Practice Research Case Studies. - Academic Press, 2021. – P. 85-109. DOI 10.1016/B978-0-12-819378-5.00010-6.
21. Гала Л.О. Поширення достовірної інформації про лікарські засоби – вимога належної аптечної практики / Л.О. Гала // Фармацевтичний часопис. - 2015. - № 3. – С. 57 – 62.

Тема 2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток, капсул, гранул

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: надавати сучасну медико-біологічну та фармацевтичну характеристику гранул, капсул та таблеток. Обирати раціональну технологію їх виробництва з урахуванням вимог чинних нормативних актів, Державної фармакопеї України та вимог належної виробничої практики.

Питання для контролю знань

1. Гранули: класифікація, характеристика, особливості виготовлення
2. Капсули: класифікація, характеристика.
3. Особливості виготовлення капсул: діючі та допоміжні речовини, процеси виготовлення желатинової оболонки та наповнення капсул
4. Таблетки: класифікація, характеристика
5. Технологічні аспекти виготовлення таблеток
6. Контроль якості гранул, таблеток, капсул

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Гранули: класифікація, характеристика, особливості виготовлення

Гранули (рис. 2.1) – лікарська форма, що складається з твердих, сухих агрегатів частинок порошку, достатньо міцних, щоб витримувати маніпуляції обігу. Гранули призначені для орального застосування: для ковтання, розжовування, розчинення, диспергування у воді або в іншій підхожій рідині перед застосуванням.



Рис. 2.1. Класифікація гранул (ДФУ 2.0) [джерело: власна розробка]

Гранули з модифікованим вивільненням розділяють на гранули з пролонгованим і відстроченим вивільненням.

ДФУ 2-го видання зазначає, що термін «*гранули*» може бути використаний з міркувань безпеки пацієнта та для правильного застосування лікарського засобу, коли в саше представлені дуже маленькі таблетки (а не гранули) і коли весь вміст саше призначений для орального застосування у вигляді однієї дози.

Гранули зазвичай містять одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, іноді виготовляють гранули без застосування допоміжних речовин. Як допоміжні речовини використовують сахарозу, лактози моногідрат, натрій гідрокарбонат, кислоту лимонну безводну, кислоту винну кальцій дифосфат, двозаміщений крохмаль, декстрин, мальтодекстрин, глюкозу, кетомакрогол 100, тальк, сироп цукровий, спирт, воду, харчові барвники, ароматизатори, коригенти смаку, консерванти тощо.

Так само, які і при виробництві грануляту для таблеток, гранули виробляють сухим або вологим способами, грануляцією у високошвидкісному змішувачі-грануляторі, структурною грануляцією тощо (рис. 2.2).

Суха грануляція застосовується переважно у випадках, коли лікарська речовина у присутності води або в процесі сушіння розкладається, вступає у хімічні реакції або піддається фізичним змінам. Цей метод дозволяє використовувати сухі зв'язувальні речовини (КМЦ, макрогол тощо). Він

застосований переважно для речовин з доброю спресовуваністю, але недостатньою плинністю.

Волога грануляція застосовується до порошків, що мають погану плинність і недостатню здатність до зчеплення між частинками. Здійснюється з додаванням зв'язувальних речовин.

Грануляцію екструзією з розплаву ряд авторів відносить до модифікації вологої грануляції.

Гранули можуть вкриватися оболонками. Речовини, що використовують для одержання оболонки, звичайно наносять у вигляді розчину або суспензії в умовах, в яких відбувається випаровування середовища.



Рис. 2.2 Способи грануляції [джерело: власна розробка]

Перевагою гранул як лікарської форми є можливість поєднання речовин, що реагують між собою. Гранулювання підвищує стійкість речовин, що відволожуються та сприяє швидшому розчиненню і поліпшенню смаку деяких складних порошків. Застосування вологого гранулювання може негативно впливати на довготривалу стабільність лікарських препаратів через втрату кристалічності, хімічні реакції між лікарськими та допоміжними речовинами, гідролітичне розкладання тощо. Але посилений контакт лікарської речовини та інших компонентів гранул може бути використаний для підвищення ефективності стабілізуючих наповнювачів та регуляторів рН. Добір коректного регулятора рН підвищує стабільність лікарських речовин у лікарській формі.

Гранули також зручні у дозуванні та титруванні дози, особливо це стосується лікарських засобів з модифікованим вивільненням та застосування у окремих категорій пацієнтів (діти, літні люди тощо)

Гранули випускають в однодозових (саше, стік) або багатодозових (банка зі скломаси, полімерний контейнер з контролем першого розкриття) контейнерах. Кожну дозу гранул з багатодозового контейнера відбирають за допомогою пристрою для відмірювання прописаної кількості (мірна ложечка тощо). При однодозовому фасуванні кожен дозу пакують в індивідуальний контейнер.

Капсули: класифікація, характеристика.

Капсули – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини. Призначені для орального застосування. Капсули складаються з діючих та допоміжних речовин, що вміщені у оболонку.

Капсули класифікують (рис. 2.3) у залежності від типу оболонки та за локалізацією дії. Окремо виділяють капсули з модифікованим вивільненням.

ДФУ 2.0 розділяє капсули переважно з технологічної точки зору – на капсули тверді, капсули м'які, капсули з модифікованим вивільненням, капсули кишковорозчинні та облатки.

Капсули м'які можуть бути розділені за формою. Найбільш частими у виробництві є такі форми, як сферичні, циліндричні (oblong), овальні (oval) та тубатини (tubs, twist-off). Окремо слід *капсули спеціальних форм*, які широко застосовуються у дитячій практиці.

У залежності від технології виробництва, м'які капсули можуть бути зі швом або без нього. Безшовні м'які капсули вміщують від 0,1 до 1,5 мл, зшивні – до 7,5 мл суміші.



Рис. 2.3. Класифікація капсульованих лікарських форм [джерело: власна розробка]

Тубатини (*twist-off capsules, tubes*) – це спеціальна лікарська форма, що являє собою м'які желатинові капсули з «подовженою шийкою». Лікарська форма широко використовується у педіатрії, ветеринарії, косметології, гінекології та ін. Для вживання лікарського засобу слід надкусити (якщо засіб

призначений для внутрішнього вживання), надірвати або надрізати «шийку» капсули та висмоктати або вичавити вміст (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Застосування тубатин [джерело: 11]

До капсул з модифікованим вивільненням належать капсули з пролонгованим і відстроченим вивільненням, а також спансула (рис. 2.5) і медула.



Рис. 2.5. Лікарський засіб у формі спансули [джерело: 13]

Зазвичай у складі спансули поєднують покриті та не покриті оболонкою мікродраже, але зустрічаються випадки поєднання до п'яти різних типів мікродраже з різною швидкістю вивільнення та абсорбції діючих речовин. Одна спансула може вміщувати від 50 до 400 мікродраже, а також суміші лікарських речовин у рідині (суспензія мікрогранул у рідині). Для візуального контролю різні типи гранул, що входять до складу спансули, забарвлюють у різні кольори.

Спансула і медула можуть містити декілька видів мікрокапсул з різною оболонкою і часом вивільнення ядра.

Порівняно з іншими твердими ЛФ, перевагами капсул є забезпечення бар'єру для чутливих до вологи і світла АФІ, можливість поліпшувати терапевтичну активність АФІ, пролонгувати їх дію, забезпечувати розчинення в певному відділі ШКТ. У м'яких та твердих капсулах можна інкапсулювати речовини, чутливі до високих температур, та препарати з низькою стисливістю у

незмінному стані, не піддаючи їх грануляції, дії високих температур, тиску. Також безпосередньо капсула у капсулах, вкритих іншими речовинами, створює бар'єр, який запобігає контакту вмісту та покриття та деградації вмісту.

Кількість чинників, що впливають на всмоктування лікарських речовин з капсул, значно менша, ніж з інших лікарських форм. Для процесу абсорбції вирішальним є тип допоміжної речовини у капсулах, який визначається їх вмістом. Зазвичай практично відсутня різниця між біологічною доступністю лікарських речовин у капсулах і таблетках. Але відомі випадки, коли біологічна доступність лікарської речовини з капсул значно вища. Наприклад, тазепам у кількості 20 мг у формі таблеток має транквілізуючу дію, у формі ж капсул – гіпнотичний (снодійний) ефект. Також відмічається швидше настання ефекту для капсул з рідким наповненням.

Зберігання лікарських препаратів у желатинових капсулах здійснюється відповідно до вимог чинного законодавства та належної практики зберігання. Основними вказівками щодо зберігання є у інструкції до лікарського засобу, сформовані на основі досліджень стабільності. Державна фармакопея України рекомендує зберігати капсули при температурі не вище 30°C. Желатинові капсули, які знаходяться у негерметичному пакуванні, чутливі до мікробної контамінації та вологи повітря.

Особливості виготовлення капсул: діючі та допоміжні речовини, процеси виготовлення желатинової оболонки та наповнення капсул

Виробництво капсульованих препаратів – складний технологічний процес, основою якого є процеси виробництва желатинових капсул, їх наповнення та контролю якості.

Капсула складається з оболонки (власне капсули) та вмісту. Вміст капсул може бути твердим, рідким або пастоподібним (рис. 2.6) та складатися з однієї або більше діючих і допоміжних речовин, або без допоміжних речовин. Вміст капсули не має руйнувати оболонку.

У залежності від характеру вмісту капсули, до нього можуть вводитись різні допоміжні речовини (рис. 2.6, 2.7).



Рис. 2.6. Допоміжні речовини, що можуть міститись у вмісті капсул [джерело: власна розробка]

Оболонка капсули виготовляється з плівкоутворювальних високомолекулярних сполук, здатних продукувати еластичні плівки, що характеризуються певною міцністю: зеїн, парафін, жири і воскоподібні речовини, метилцелюлоза, етилцелюлоза, поліетилен, натрій альгінат та ін. з додаванням гліцерину, сорбіту, ПАР, а також непрозорих наповнювачів, консервантів, підсолоджувачів, барвників та ін. Найпоширенішим матеріалом для виробництва капсул є желатин. Також виробляються капсули на основі рослинних матеріалів: *Plantcaps* на основі пуллулана, *Vcaps*, *Vcaps Plus* та *DRcaps* (модифіковане вивільнення) на основі гіпромеллози.

Розчини желатину здатні застигати при охолодженні, створюючи твердий гель. Недолік – неоднорідність желатину. Він є системою генетично пов'язаних фракцій різної складності. При підвищенні температури руйнуються водневі зв'язки молекули та відбувається перехід зі спіральної α -золь-форми (20-25°C, в'язкість та драгління) до β -гель-форми (35-40°C, ньютонівська рідина), який є взаємно зворотнім. Загалом більш в'язкий розчин дає більш товсту оболонку. Товщина оболонки має вирішальне значення, при цьому незначні зміни можуть вплинути на кріплення кришки до корпусу, що призведе до надто слабких або занадто тугих з'єднань.

<p>Наповнювачі</p> <ul style="list-style-type: none"> • цукор молочний • целюлоза мікрористалічна 	<p>Ковзні речовини</p> <ul style="list-style-type: none"> • кислота стеаринова • кальцію стеарат • магнію стеарат • тальк
<p>Зв'язувальні речовини</p> <ul style="list-style-type: none"> • вода • спирт етиловий • розчини ВМС 	<p>Речовини, що прискорюють розпадання</p> <ul style="list-style-type: none"> • крохмаль • кислота альгінова • спени • твіни
<p>Пролонгатори</p> <ul style="list-style-type: none"> • акрилові полімери • похідні целюлози 	<p>Неводні розчинники</p> <ul style="list-style-type: none"> • рослинні олії • спирт етиловий

Рис. 2.7. Допоміжні речовини вмісту желатинових капсул [джерело: власна розробка]

Для одержання стабільної оболонки до складу желатинової основи додають різні допоміжні речовини (рис. 2.8): пластифікатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, барвники та пігменти.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ				
Пластифікатори	Консерванти	Водопоглинальні агенти	Коригувальні речовини	Плівкоутворювачі
Поліпшення структурно-механічних властивостей, еластичності, міцності та зменшення крихкості оболонки	Забезпечення антимікробної стійкості	Запоїбгання поглинання вологи з оболонки капсули	Надання привабливого вигляду, запаху, смаку, збереження активних речовин	Модифікація міста та/або часу вивільнення активної речовини
гліцерин, сорбіт, ПЕО-400, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетиленсорбіт з оксіетиленом, гексантропол	суміш кислоти саліцилової з калій (натрій) метабісульфітом, кислота бензойна, натрію бензоат, ніпагін	поліпептиди, олігосахариди, похідні крохмалю та ін.	ароматизатори: ефірні олії, фруктові есенції, етилванілін; нідсолджувачі: цукровий сироп, глюкоза, сахароза та ін.; барвники та пігменти: еозин, еритрозин, індиго, хлорофіл та ін.;	ацетофталат целюлози, полівінілацетфталат, фталат декстрину, лактоза, маніт, сорбіт, полімери кислоти акрилової з вінілацетатом

Рис. 2.8. Допоміжні речовини, що застосовуються при виготовленні желатинових капсул [джерело: власна розробка]

Виробництво, пакування, зберігання та реалізація капсульованих препаратів мають здійснюватися таким чином, щоб забезпечити необхідну мікробіологічну чистоту.

Виділяють два методи виготовлення желатинової маси (рис. 2.9) – із процесом набухання і без процесу набухання желатину.

Метод із процесом набухання желатину застосовується для одержання капсул методом пресування. Желатин у реакторі заливають водою (15-18°C) для набухання протягом 1,5-2 годин. Після набухання желатин розплавляють у реакторі (45-75°C, залежно від концентрації) при працюючій мішалці. При перемішуванні додають консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини. Після відключення мішалки й обігріву, масу залишають у реакторі на 1,5-2 години з підключенням вакууму для видалення бульбашок повітря, витримують при 45-60°C у ємності термостатом протягом 2,5-3 годин для стабілізації, контролюють в'язкість.



Рис. 2.9. Схема технологічного процесу отримання желатинових капсул [джерело: 8]

Для приготування желатинової маси *без процесу набухання*, у закритий реактор, обладнаний водяною оболонкою, вносять розрахований об'єм води очищеної і нагрівають до 70-75°C. Послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до повного розчинення. Далі процес протікає ідентично методу з процесом набухання. Капсулювання відбувається в умовах термостатування желатинової маси при температурі 40-45°C.

М'які желатинові капсули можуть вироблятися крапельним методом та методами пресування. Також може використовуватися метод мікрокапсуляції.

Крапельний метод базується на утворенні желатинової краплі з одночасним введенням до неї лікарської речовини. Перевагами є повна автоматизація, висока продуктивність, точність дозування лікарської речовини, гігієнічність та економічність. Недоліками є розмір капсул та обмеженнями щодо вмісту (густина і в'язкість вмісту мають бути наближеними до олії). Крапельний метод зручний для капсулювання жиророзчинних вітамінів, розчинів нітрогліцерину, валідолу тощо. Такі капсули не мають шва.

Метод пресування базується на одержанні желатинових стрічок, з яких штампуються капсули з використанням різних технологій. Однією з найбільш перспективних є ротаційно-матрична технологія, основою якої є протилежно обертові барабани з матрицями. Машина такого типу відрізняється великою точністю дозування і продуктивністю. Форма капсули визначається конфігурацією матриці.

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. В останні роки з'явилися препарати у твердих желатинових капсулах з легкотекучими наповнювачами.

Тверді желатинові капсули, незалежно від їх розміру та особливостей будови, одержують *методом занурення*. Формування оболонок здійснюється за рахунок занурених охолоджених, змазаних олією рам зі штифтами у готову

капсульну масу. Правильний розподіл желатинової плівки забезпечується точним регулюванням швидкості обертання рами, в'язкістю желатину і глибиною занурення. Отримані оболонки обрізають на відповідну довжину, корпуси та кришки порожніх оболонок з'єднують. Порожні тверді капсули наповнюються лікарськими речовинами вручну або на спеціальних автоматах.

Так само виробляють капсули на основі гіпромелози, хоча технологічний процес займає більше часу.

Випускаються тверді капсули різних типів (рис. 2.10): Standart, Snap-Fit, Coni-Snap, Supro (Coni-Snap Supro), Licaps та ін, а також ряд капсул для доклінічних та клінічних досліджень (DBcaps, PCcaps та ін.).

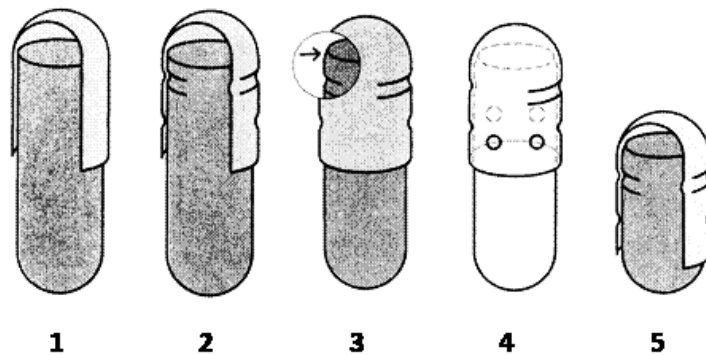


Рис. 2.10. 1 – Standard; 2 -Snap-Fit™; 3 – Coni-Snap™; 4 – Coni-Snap™ із додатковими ямочками; 5 – Coni-Snap Supro™ [джерело: 8]

Тверді капсули типів Standart, Snap-Fit та Coni-Snap випускають 8 розмірів від 000 до 5. Деякі підприємства випускають капсули 0el (розмір 0 для капсул видовженої форми). Місткість таких капсул коливається від 0,13 мл (№ 5) до 1,37 мл (№ 000). Капсули типу Supro (Coni-Snap Supro) випускають п'яти типорозмірів (А-Е). Капсули *Coni-Snap Sprinkle* – це пацієнт-орієнтовані капсули на основі капсул типу *Coni-Snap* для нужд пацієнтів, які мають труднощі з проковтуванням. Вони відрізняються легкістю та безпекою відкриття капсули.

Капсули *Licaps*® (рис. 2.11) – це двосекційні тверді капсули, що призначені для рідких та напівтвердих речовин. Двосекційний корпус та ковпачок, що герметично заварюється, утворює герметичну систему, непроникну для повітря, яку неможливо відкрити без суттєвих пошкоджень.



Рис. 2.11. Капсули Licaps [джерело: 19]

Найбільш відповідальною операцією у виробництві капсульованих препаратів є наповнення капсул. У загальному вигляді процес складається з підготовчої стадії (підготування робочого місця, виконання розрахунків та оформлення документації), підготовки наповнювача та капсул, власне наповнення капсул, пакування та оформлення та аналізу якості.

М'які желатинові капсули зазвичай наповнюються лікарською речовиною одночасно з формуванням оболонки капсул (желатинової краплі). Використовують поршневі вакуумні автомати, які відзначаються великою точністю дозування і продуктивністю. Наповнення твердих желатинових капсул здійснюється за допомогою автоматів різної будови.

Активні речовини для інкапсулювання у тверді желатинові капсули мають відповідати таким вимогам:

1. Вміст має вивільнятися з капсули, забезпечуючи високу біодоступність.
2. При використанні автоматичних наповнювальних машин речовини повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні властивості, такі як:

- відповідний розмір і форму частинок;
- однорідність розміру частинок;
- гомогенність суміші багатокomпонентних складів;
- відповідну сипкість (плинність);
- вміст вологи;
- здатність до компактного формування під тиском.

Активні речовини зазвичай інкапсулюють у вигляді порошків або гранул розміром до 2 мм, мікрокапсул, пелет, таблеток, паст і рідин з високою в'язкістю

(рис. 2.12). Загальна кількість порошку, яку вміщує капсула, дорівнює добутку насипної густини порошку на його кількість (дозування).



Рис. 2.12. Комбінації наповнювачів для твердих желатинових капсул [джерело: 15]

Капсули кишковорозчинні (капсули гастрорезистентні) можуть бути виготовлені шляхом заповнення капсул гранулами або частинками, вкритими кишковорозчинною оболонкою, або в певних випадках шляхом покриття твердих або м'яких капсул кишковорозчинною оболонкою (капсули кишковорозчинні).

Виділяють близько 8 методів наповнення твердих желатинових капсул (рис. 2.13).



Рис. 2.13. Методи наповнення твердих желатинових капсул [джерело: власна розробка]

Незалежно від вмісту капсули та типу апаратури, що використовується, процес наповнення твердих желатинових капсул складається з стадій, представлених на рис. 2.14.

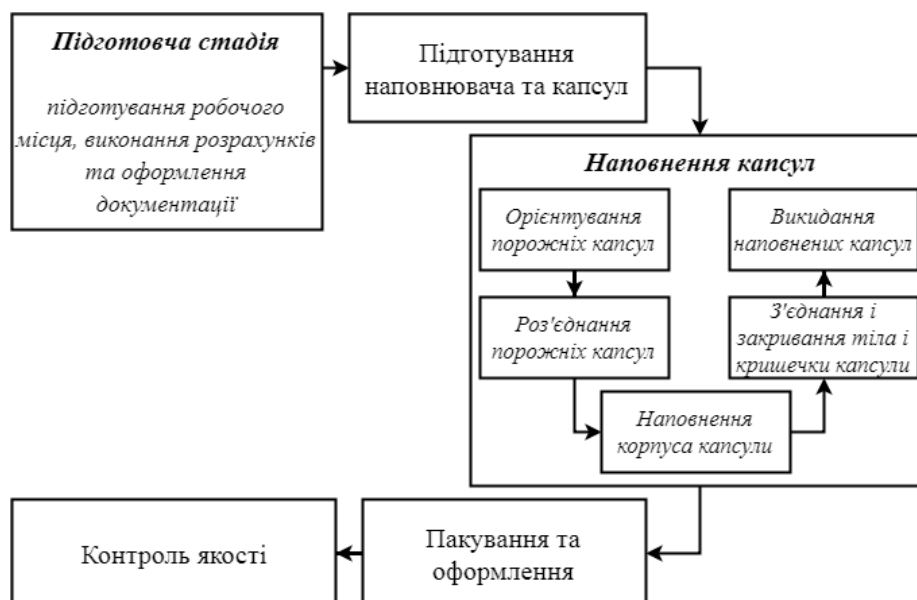


Рис. 2.14. Стадії процесу наповнення твердих желатинових капсул [джерело: власна розробка]

Таблетки: класифікація, характеристика

Таблетки (*tabulettae*) – тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підхожою технологією (екструзія, формування, ліофілізація).

Державна Фармакопея України дає визначення різним типам таблетованих препаратів, які представлені на рис. 2.15.

Шипучі таблетки так само, як і гранули, мають високий вміст карбонатів, через який розчин препарату сприяє тимчасовому підвищенню рН у шлунку, що призводить до швидкого його спорожнення і сприяє всмоктуванню ліків із верхньої частини тонкої кишки, яка є основним місцем для всмоктування ліків. Зазвичай це допомагає підвищити біологічну доступність препарату та пришвидшити початок дії. Також у вигляді шипучих ЛФ покращуються споживчі якості ліків, які важко засвоювати та таких, які викликають

подразнення ШКТ (аспірин), ліків, чутливих до рН, ліків, застосовуваних у великих кількостях, підвищується стабільність ліків, чутливих до вологи.



Рис. 2.16. Класифікація таблеток (ДФУ 2.0) [джерело: власна розробка]

Також таблетки класифікують за складом, структурою будови, формою, способом застосування та призначенням, їх технологічними особливостями та шляхами застосування (рис. 2.16).

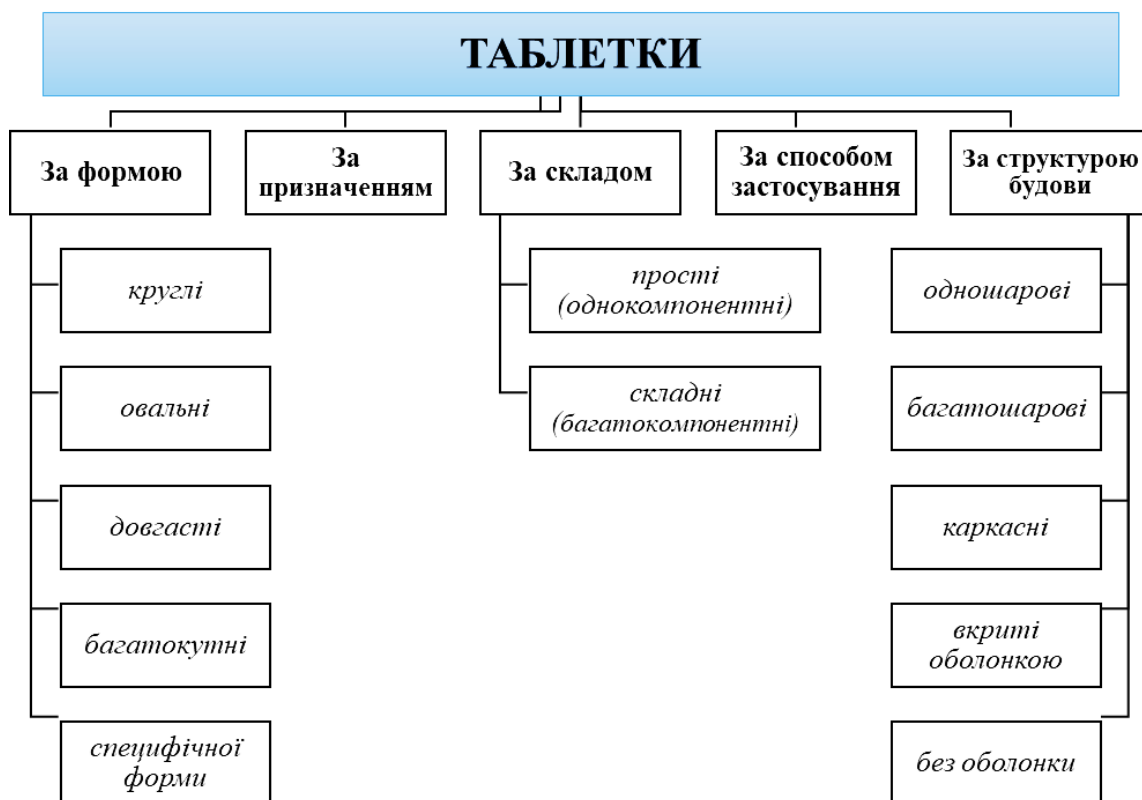


Рис. 2.17. Класифікація таблеток [джерело: власна розробка]

За призначенням і способом застосування таблетки розділяють на:

Oriblettae – таблетки, що застосовують перорально; лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою шлунку або кишечника. Приймають, запиваючи водою.

Resoriblettae – таблетки, що застосовують сублінгвально; ЛР всмоктуються слизовою оболонкою порожнини рота.

Implantablettae – таблетки, застосовувані для імплантації. Розраховані на вповільнене всмоктування лікарських речовин з метою одержання пролонгованого лікувального ефекту (від кількох тижнів до року).

Injectablettae – таблетки, що застосовуються для одержання ін'єкційних розчинів лікарських речовин. Готуються асептично.

Solutablettae – таблетки, що використовуються для приготування різних розчинів місцевого призначення (дезінфікуючі, для полоскань, для спринцювань тощо).

Dulcinlettae – таблетки, переважно жувальні, що мають солодкий смак.

Bacilli, boli, uretratoria, vaginatoria – пресовані уретральні, вагінальні й ректальні лікарські форми, призначені для профілактичних і лікувальних заходів. Мають різну форму, як правило, без гострих кутів. Зазвичай вводяться за допомогою спеціальних пристроїв (наприклад, шприца).

За способом отримання розрізняють два класи таблеток:

1. Пресовані, які одержують шляхом пресування лікарських порошоків на таблеткових машинах з різною продуктивністю (основний).

2. Формовані (тритураційні таблетки), які одержують формуванням таблетованої маси. Раніше вони складають приблизно 1-2% від усього обсягу виробництва таблеток, але зараз не випускаються.

Таблетки, вкриті оболонкою, також класифікують в залежності від характеру покриття: з дражованим покриттям, з плівковим покриттям та з пресованим сухим покриттям.

Фармацевтична промисловість випускає таблетки найрізноманітніших форм, але найбільш поширеною є плоскоциліндрична форма з

фаскою (поверхнею, утвореною скосом ребра таблетки) і двоопукла форма. Таблетки довгастої форми відомі також під назвою «каплети». Виготовлення плоскоциліндричних та двоопуклих таблеток технологічно простіше та дозволяє зменшити процес технологічного браку. Наявність фасок попереджує руйнування країв таблеток при фасуванні та транспортуванні, а оптимальні розміри та форма – покращують споживчі характеристики та полегшують проковтування.

Розмір таблеток коливається від 4 до 25 мм у діаметрі. Діаметр таблеток визначається залежно від їх маси. Таблетки діаметром більше 9 мм часто мають одну чи дві риски, що дозволяють розділити таблетку на дві або чотири частини та варіювати дозування. Також на поверхні таблеток можуть бути написи у вигляді увігнутих відбитків. Таблетки діаметром понад 25 мм називають **брикетами**. Найбільш поширеними є таблетки діаметром від 4 до 12 мм.

Таблетки мають як позитивні, так і негативні риси (рис. 2.17).



 <ul style="list-style-type: none"> - висока продуктивність, чистота, гігієнічність виробництва; - точність дозування; - портативність, зручність застосування, зберігання, транспортування; - тривала цілісність ЛР у спресованому стані; - можливість нанесення захисних оболонок; - можливість маскуваня неприємних властивостей; - можливість поєднання несумісних ЛР; - локалізація дії ЛР у певному відділі ШКТ; - можливість пролонгації дії ЛР; - регулювання послідовного всмоктування кількох лікарських речовин у певні проміжки часу; - уникнення помилок при відпусканні та прийманні ліків 	 <ul style="list-style-type: none"> - повільний розвиток дії; - неможливість застосування при блюванні, у непритомному стані - цементування при зберіганні; - побічні явища, спричинені допоміжними речовинами; - утворення в зоні розчинення висококонцентрованих розчинів, які подразнюють слизові; - виникнення проблем з проковтуванням таблеток у певних груп пацієнтів (діти, літні люди тощо)
--	---

Рис. 2.17. Характеристика таблеток [джерело: власна розробка]

Для пакування таблеток використовують контурні коміркові (блістер) та

безкоміркові (стріп) пакування, банки скляні та полімерні, у т.ч. з контролем першого розкриття, пробірки, контейнери типу «пуш-топ» та ін.

Умови зберігання впливають на стабільність лікарських речовин у таблетках і на фізико-хімічні показники останніх (міцність, розпадання), особливо у видах пакувань, що не передбачають герметичність. При зберіганні у надмірно сухому повітрі таблетки втрачають вологу, що призводить до їх цементації та втраті здатності до розпадання. В умовах підвищеної вологості зменшується міцність таблеток, змінюється час розпадання, може з'явитися пліснява. Негативно позначаються на якості таблеток також підвищення температури та дія прямих сонячних променів та інші фактори. Умови зберігання, що засновані на випробуваннях стабільності, вказуються в інструкції до медичного застосування і, при необхідності, зазначаються на етикетці лікарського препарату. Найбільш широко розповсюдженою рекомендацією є зберігання при кімнатній температурі (згідно з вимогами GSP до 25°C) в сухому, захищеному від світла місці.

Технологічні аспекти виготовлення таблеток

Таблетки зазвичай одержують пресуванням певного об'єму частинок або агрегатів частинок, одержаних методом грануляції (рис. 2.21).

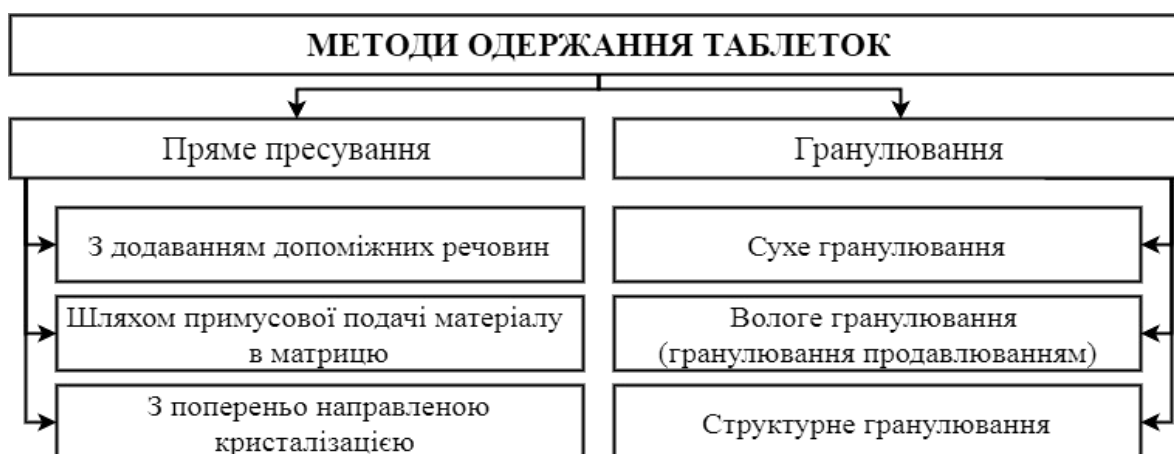


Рис. 2.21. Методи одержання таблеток [джерело: власна розробка]

Принципова схема технологічного процесу виробництва таблеток зображена на рис. 2.22.

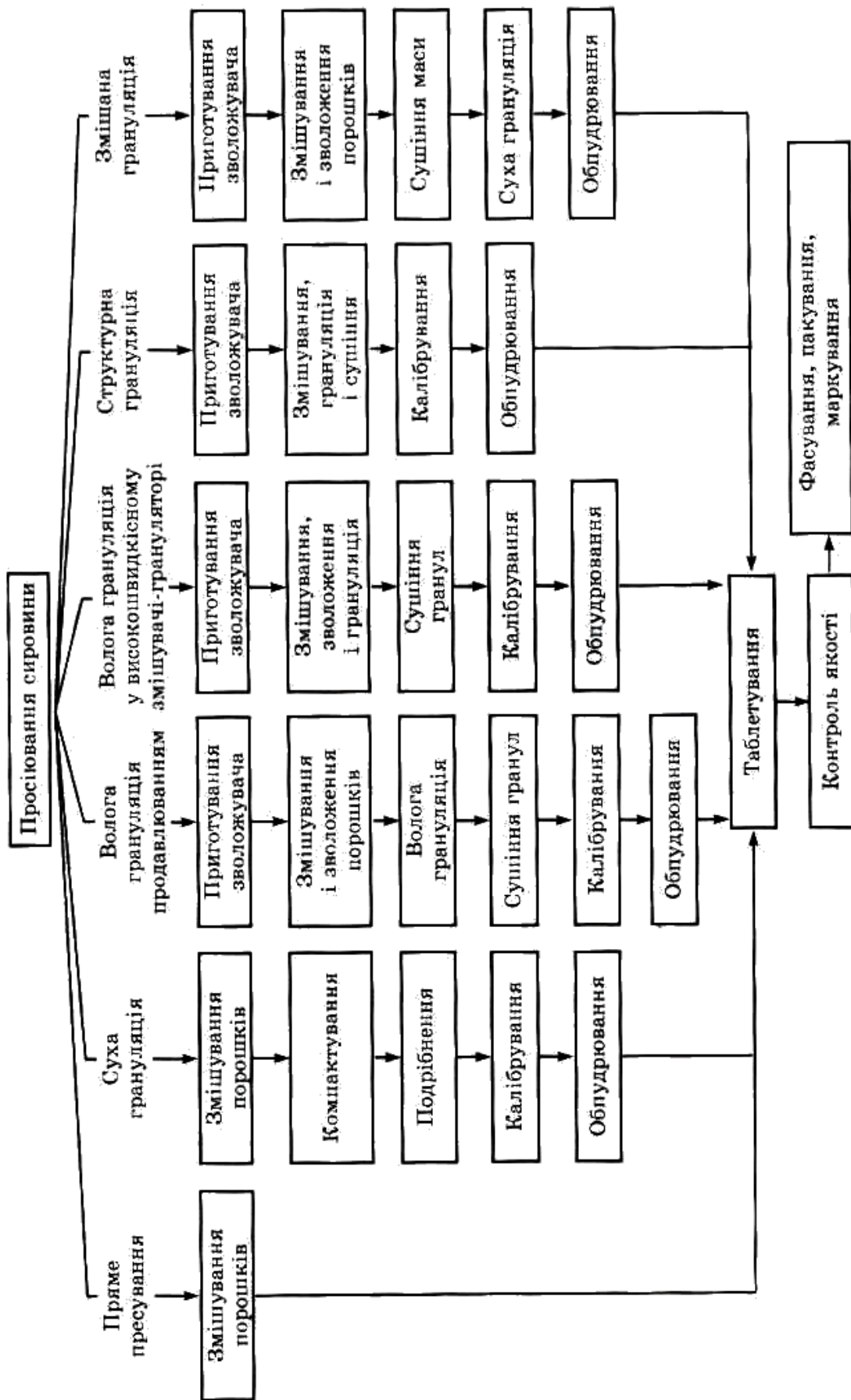


Рис. 2.22. Схема технологічного процесу виробництва таблеток [джерело: 8]

До недавнього часу також вироблялися *формовані (тритураційні) таблетки*, які формували на спеціальних машинах з пластичної маси, зволоженої етанолом (40-95%), шляхом втирання її в перфоровані пластини з подальшим виштовхуванням втертої маси системою пуансонів і сушінням. Формовані таблетки масою до 0,05 г містили невеликі дози лікарських речовин і розріджувачів (лактози, сахарози, глюкози, крохмалю). Зараз формовані таблетки не випускаються.

Розвивається напрямок виготовлення таблеток за допомогою методу 3D-друку. У перспективі цей метод дозволить персоналізувати ЛФ та розробити препарати з контрольованим вивільненням, націленим на різні ділянки ШКТ.

Оптимальний склад і технологія виробництва таблеток визначаються технологічними та фізико-хімічними властивостями їх складових. Особливу увагу приділяють стадіям грануляції, пресування, сушки.

Зазвичай для виробництва таблеток використовують порошкоподібні (частинки до 0,2 мм) або гранульовані (0,2-0,3 мм) субстанції, які характеризуються певними фізичними, хімічними, технологічними та структурно-механічними властивостями (рис. 2.23).



Рис. 2.23. Властивості вихідних субстанцій для виробництва таблеток [джерело: власна розробка]

Гідролітичне руйнування діючих речовин та окисно-відновні процеси у таблетках можуть бути попереджені завдяки застосуванню спеціальних технологічних прийомів або допоміжних речовин: нанесення захисного покриття; роздільне гранулювання; покриття гранул оболонками; розробка багат шарових таблеток; застосування клатратоутворювачів; введення допоміжних речовин-стабілізаторів тощо.

Допоміжні речовини (рис. 2.23, табл. 2.2) у виробництві таблеток призначені для надання таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність розпадатися і стабільність таблеток у процесі зберігання. До них висувають вимоги хімічної індиферентності, відсутності негативного впливу на організм хворого та на якість таблеток при виготовленні, транспортуванні і зберіганні.



Рис. 2.23. Допоміжні речовини у виробництві таблеток [джерело: власна розробка]

У таблетках нормується вміст:

- ✓ Твін-80 – не більше 1 %;
- ✓ Натрій лаурилсульфат – рекомендується 1-3 %;

- ✓ Тальк – не більше 3 %;
- ✓ Аеросил (кремнію діоксид колоїдний) – не більше 10 %;
- ✓ Кислота стеаринова – не більше 1%
- ✓ Кальцій стеарат – не більше 1 %;
- ✓ Магній стеарат – не більше 1 %;
- ✓ Ацетон – не більше 5000 ppm;
- ✓ Етанол – не більше 5000 ppm
- ✓ Хлороформ – не більше 60 ppm.

Рекомендується обмежити вміст зв'язувальних речовин: для вологої, структурної і змішаної грануляції не більше 1-5 %, для прямого пресування і сухої грануляції до 5-15 %.

Окремо не рекомендується використовувати як наповнювач для таблеток лактозу без крохмалю – це суттєво знижує здатність таблеток розпадатися.

Важливим є добір розріджувачів (наповнювачів) на основі досліджень їх впливу на біологічну доступність діючих речовин. Так, для виготовлення таблеток етмозину та фторазину рекомендується використовувати кальцію фосфат двозаміщений, тому що лактоза, сахароза, аеросил значно зменшують біологічну доступність цих речовин. Модифіковані крохмалі сприяють збільшенню часу розпадання таблеток. До букальних та сублінгвальних таблеток можуть додаватися речовини, що покращують адгезію до слизової оболонки.

Таблиця 2.2

Деякі найбільш поширені допоміжні речовини у складі таблеток

Група допоміжних речовин	Речовини, що використовуються
Наповнювачі (розріджувачі)	Глюкоза, кальцію фосфат двозаміщений, крохмаль, лактоза, манітол, модифіковані крохмалі, натрію гідрокарбонат, натрію хлорид, похідні целюлози, сахароза, сорбітол, цукор (буряковий, молочний)

Група допоміжних речовин	Речовини, що використовуються
Зв'язувачі (склеювачі)	Вода, спирт етиловий, сироп цукровий, клейстер крохмальний, розчини ВМС, натрію альгінат, КМЦ, полівінілпіролідон, коповідон, гідроксипропілцелюлоза
Розпушувачі	Кросповідон, крохмаль, твін 80, аеросил, суміш натрію гідрокарбонату з лимонною кислотою.
Антифрикційні речовини	
Ковзні	Тальк, крохмаль, каолін, бентоніт, аеросил, целюлоза мікрокристалічна
Змащувальні	Жири, жирні кислоти, вуглеводні (олія вазелінова), твін-80, ПЕГ-400, тальк
Антиадгезивні	Аеросил, крохмаль, тальк, стеаринова кислота, макрогол 4000
Пролонгатори	Акрилова смола, гідроксипропілцелюлоза
Плівкоутворювачі	Коповідон, ПВП, ЕЦ, МЦ, ОПМЦ, гідроксипропілцелюлоза
Пластифікатори	Гліцерин, твін 80, кислота олеїнова, макрогол 400, масло вазелінове
Коригенти смаку	Глюкоза, маніт, сорбіт, какао, аспартам
Барвники	Індигокармін, каротин, хлорофіл, тартазин

Важливим етапом процесу виготовлення таблеток є покриття їх оболонками. Таблеткові оболонки виконують ряд функцій (рис. 2.24).

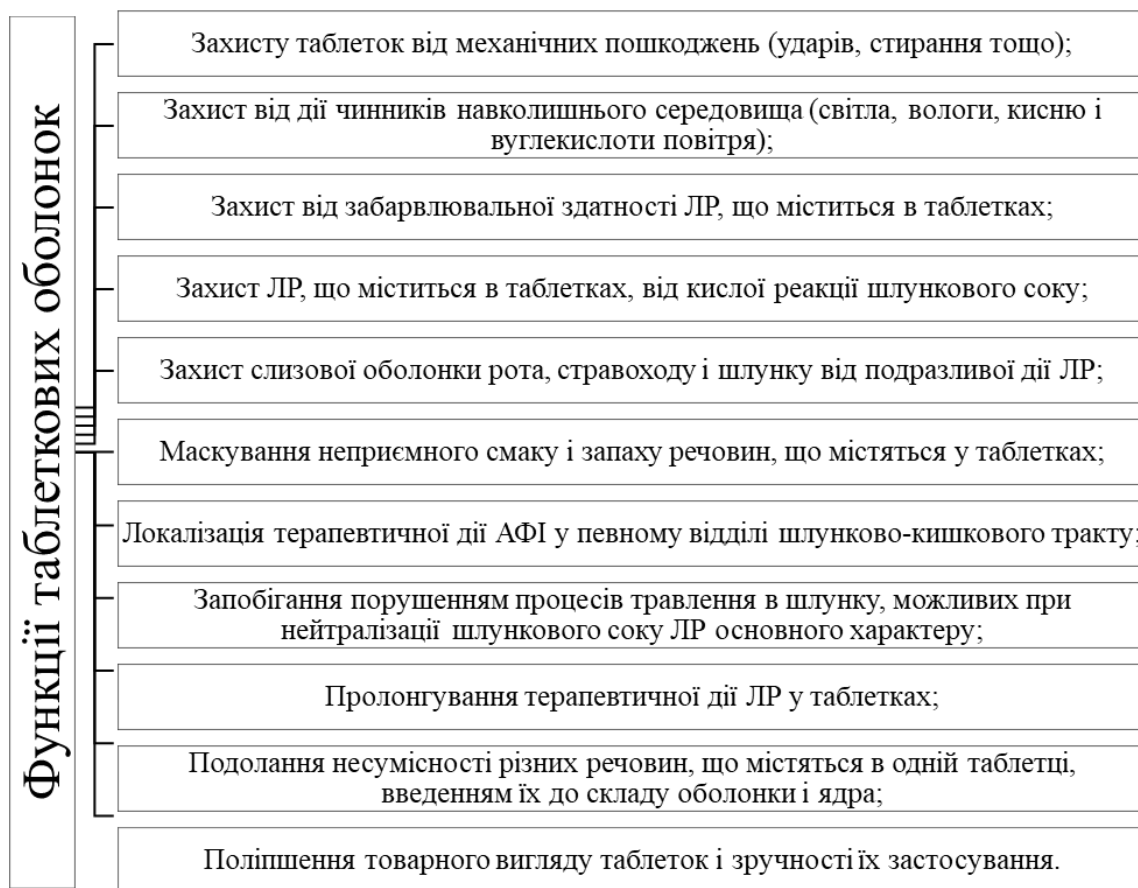


Рис. 2.24. Функції таблеткових оболонок [джерело: власна розробка]

У залежності від складу та способу нанесення (рис. 2.25) розрізняють дражовані, плівкові та пресовані (сухі) покриття.

Дражоване покриття – найдавніший тип таблеткових оболонок, відомий з початку ХХ ст. Основним призначенням цих оболонок є захист таблеток від дії зовнішніх чинників, маскування неприємного смаку і запаху ЛР, поліпшення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді такі оболонки містять речовини, що захищають таблетки від дії шлункового соку. Дражовані покриття наносять у дражувальних котлах (або обдукторах) суспензійним методом дражування, який забезпечує стабільність при зберіганні і приємний товарний вигляд таблеткам, дозволяє автоматизувати і механізувати процес.

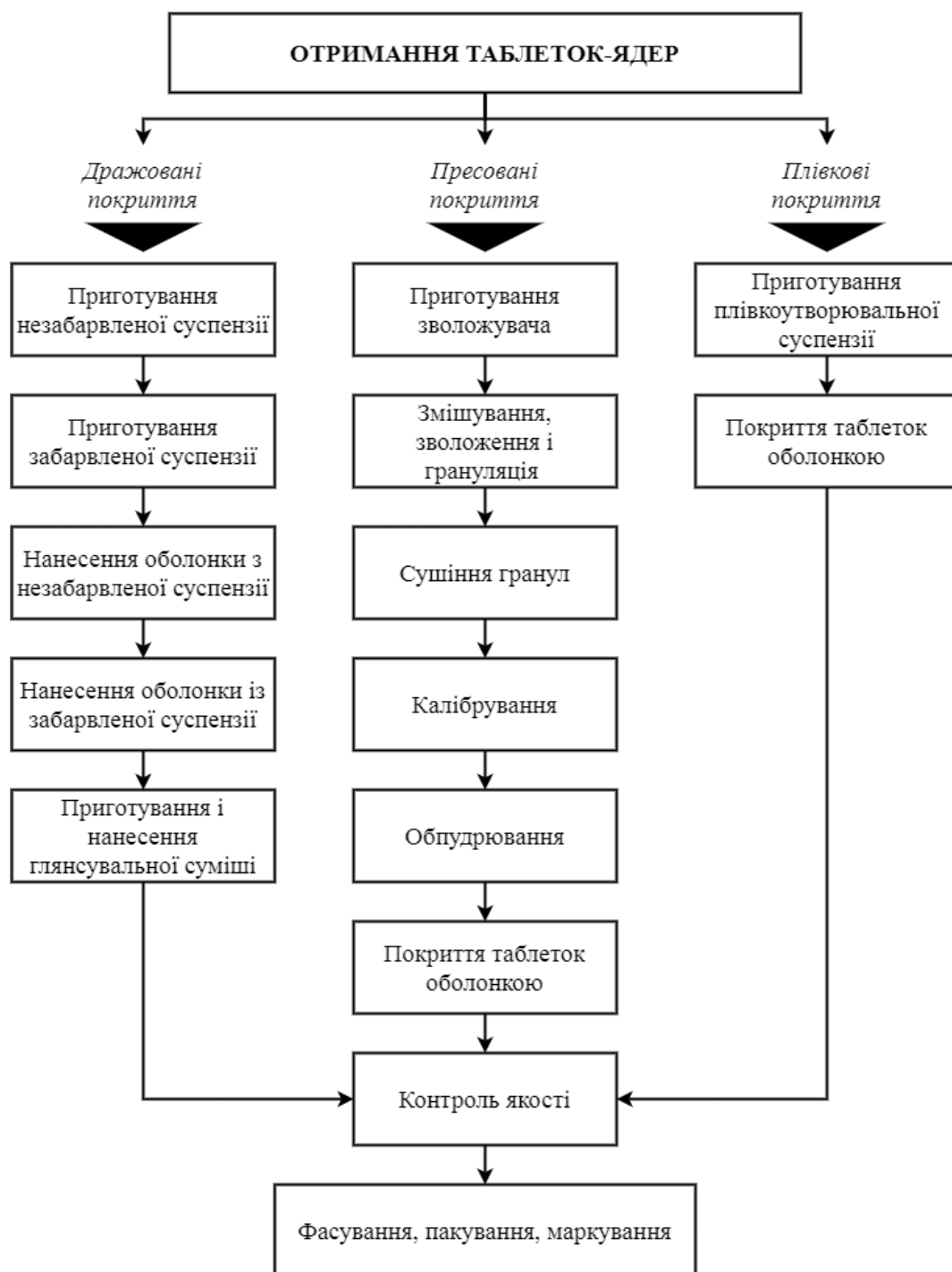


Рис. 2.25. Схема технологічного процесу нанесення різних видів покриття на таблетки [джерело: 8]

Плівкове покриття – тонка (0,05-0,2 мм) оболонка, що утворюється на таблетці після висихання нанесеного на її поверхню розчину плівкоутворювальної речовини.

У залежності від розчинності, плівкові покриття розділяють на чотири групи (рис. 2.26).

ПЛІВКОВІ ПОКРИТТЯ			
Розчинні у воді та шлунковому соці	Розчинні у шлунковому соці	Ентеросолюбільні (розчинні у кишкових рідинах)	Нерозчинні
Захист від факторів зовнішнього середовища, коригування смаку, запаху, кольору та ін.	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ, захист АФІ від дії шлункового соку, коригування місця вивільнення	Захист ЛФ від механічного пошкодження та впливу середовища; коригування смаку, запаху; пролонгування терапевтичної дії.
20-30% розчини ПЕГ і ПВП в 50-90% етанолі або ізопропіловому спирті; метилцелюлоза, Na-КМЦ, оптимізовані системи "Опадрай", "Авантіа Прайм", "Сепіфільм 752"	бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлоза; n-амінобензоати; сахароза, глюкоза, фруктоза; манітол; вінілпіридин; зеїн, желатин, кополімери аліфатичних естерів акрилової й метаакрилової кислоти ("Ойдрагім Е")	природні речовини (шелак, віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, спермацет, спирт цетиловий); синтетичні сполуки (кислота стеаринова, бутилстеарат, фталат декстрину, ГПМК, АФЦ, МФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози), "Ойдрагім L", "Ойдрагім S" та ін.	етилцелюлоза; монолаурат поліметилсорбіту; ПАР; кополімери естерів кислот акрилової та метакрилової ("Ойдрагім RL", "Ойдрагім RS"); "Ойдрагім NE"

Рис. 2.26. Плівкові покриття [джерело: власна розробка]

Плівкові покриття наносять нашаровуванням у дражувальному котлі або одержанням покриття в завислому (псевдозрідженому) шарі. На сьогодні найбільш популярним є спосіб нанесення плівкових покриттів у дражувальному котлі. Також може використовуватися спосіб *занурення* таблетки почергово, то одним, то іншим боком у розчин плівкоутворювальної речовини, але такий спосіб придатний лише для нанесення не дуже клейких речовин і не є дуже продуктивним.

Пресовані (напресовані) оболонки – це «сухі» покриття, які наносять на таблетки пресуванням на спеціальних таблеткових машинах типу «Драйкота» або РТМ-24 Д (МЗТО). Перевагою є відмова від розчинників, що дозволяє використовувати метод для гігроскопічних і чутливих до вологи таблеток, у тому числі антибіотиків. Також діючі речовини можуть бути введені як у ядро, так і у оболонку, що дозволяє поєднувати в одній таблетці несумісні речовини та досягати пролонгації дії. У той же час, напресування оболонки має істотні вади: значні витрати матеріали для покриття; збільшення маси і розміру таблеток; нерівномірність оболонки за товщиною; порушення центрування ядра; значна пористість покриття. Метод поширення не набув.

Контроль якості гранул, таблеток, капсул

Згідно вимог ДФУ 2,0, гранули мають бути однорідними за забарвленням і за розмірами. Розмір гранул визначається ситовим аналізом і має перебувати в межах 0,2-3,0 мм \pm 5%. ДФУ 2.0 рекомендує проводити для гранул випробування «Однорідність дозованих одиниць» (2.9.40) або випробування на однорідність вмісту (2.9.6, тест В – для гранул з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2% від загальної маси) і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ.

Гранули в однодозових контейнерах, за винятком гранул, вкритих оболонкою, мають витримувати випробування на однорідність маси дозованого ЛЗ. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин.

Гранули в багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27). Національна частина загальної монографії вказує, що для визначення вмісту деяких речовин у гранулах беруть наважку не менше як з 10 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень.

Для більшості гранул обов'язковим є випробування на розпадання або розчинення (2.9.3). Гранули мають розпадатися не більш ніж за 15 хв., вкриті оболонкою – не більш ніж за 30 хв.

Гранули шипучі повинні витримувати випробування на розпадання, яке проводиться наступним чином: одну дозу гранул шипучих вміщують у склянку з 200 мл води Р при температурі 15-25°C; виділяються численні бульбашки газу. Гранули вважають такими, що розпалися, якщо після припинення виділення газу вони або розчинилися, або диспергувалися у воді. Випробування проводять у шестикратній повторюваності. Гранули витримують випробування, якщо кожна з шести доз розпадається протягом не більше 5 хв.

Контроль якості таблеток здійснюється відповідно до чинного законодавства, згідно з вимогами статті ДФУ 2.0 «Таблетки» та НТД за наступними показниками: опис (органолептичні властивості); ідентифікація;

середня маса таблетки; однорідність дозованих одиниць або однорідність маси і однорідність вмісту діючої речовини; стиранисть; стійкість до роздавлювання; розпадання; розчинення; визначення кількості тальку, аеросилу; втрата в масі при висушуванні або вміст води; супутні домішки; залишкові кількості органічних розчинників (за необхідності); мікробіологічна чистота; кількісне визначення діючих речовин. Особливості проведення окремих випробувань вказуються у ДФУ (рис. 2.27) та НТД. Якщо проводиться випробування за показником розчинення, випробування на розпадання не вимагається.

Для таблеток, що диспергуються, проводиться випробування на ступінь диспергування. Таблетки для застосування у ротовій порожнині також контролюються за показниками, регламентованими статтею ДФУ 2.0 «Оромукозні лікарські засоби».

<p>Таблетки без оболонки (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • час - 15 хв.
<p>Таблетки, вкриті оболонкою (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • час - 60 хв. • якщо хоча б одна таблетка не розпалася, середовище замінюють на 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти
<p>Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • час - 30 хв.
<p>Таблетки кишковорозчинні (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; • час - 2 год.; • час стійкості - 2-3 год, але не менше 1 год; • фосфатний буферний розчин рН 6,8 • час - 60 хв.
<p>Таблетки шипучі ("Таблетки")</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • 5 хв.;
<p>Таблетки розчинні (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.
<p>Таблетки, що диспергуються (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.
<p>Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (2.9.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • час - 3 хв.
<p>Оральні ліофілізати ("Таблетки")</p> <ul style="list-style-type: none"> • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.

Рис. 2.27. Особливості проведення випробування на розпадання для окремих таблетованих лікарських форм згідно ДФУ 2.0 [джерело: власна розробка]

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
5. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). [Електронний ресурс]. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009
6. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>
7. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

8. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. Вищ. Навч. фармац. Закладу (фармац. Ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова

9. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles [Электронный ресурс] / Xiaowen Xu, Jingzhou Zhao, Maonan Wang, Liang Wang, Junliang Yang // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48921-8>
10. 3D-Printed Modified-Release Tablets: A Review of the Recent Advances [Электронный ресурс] / A. Siamidi, E. Tsintavi, D. M. Rekkas, M. Vlachou. – Режим доступа: <https://www.intechopen.com/online-first/3d-printed-modified-release-tablets-a-review-of-the-recent-advances>
11. Bioamicus Dha Algal Oil Softgels [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bioamicus.com/bioamicus-dha-omega-3-essential-fatty-acid/>
12. Coni-Snap® Hard Gelatin Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/coni-snap-hard-gelatin-capsules>
13. Dexedrine Spansule [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/dexedrine-spansule.html>
14. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm [Электронный ресурс]/ Ed. A.S. Narang, S.I.F. Badawy. – Academic Press, 2019. – 890 p. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128104606/handbook-of-pharmaceutical-wet-granulation?via=ihub=>
15. Hard Shell Capsule Filling Machines | Basicmedical Key [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://basicmedicalkey.com/hard-shell-capsule-filling-machines/>
16. Introducing Licaps® Fusion Technology. A new standard in drug delivery [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://s3.amazonaws.com/cpsl-web/kc/library/3733_LICAPS_FUSION_FOLDER_ppp.pdf
17. Jing Z. Application of a novel electrostatic dry powder coating technology on capsules for enteric release [Электронный ресурс] / Z. Jing, Y. Ma, J. Zhu // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022. – Vol. 68. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.103058>

18. Licaps® Liquid-Filled Capsules [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/licaps-liquid-filled-capsules>
19. Paint & Liquid Encapsulation Research & Development [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://nelsonpaint.com/paint-and-liquid-encapsulation-research-development/>
20. Plantcaps® Capsules [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/plantcaps-capsules>
21. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses / S. Shanmugam // Bioimpact. – 2015. – № 5 (1). – P. 55-63.
22. Vcaps® Capsules [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/vcaps-capsules>
23. 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.
24. Фармацевтична опіка [вибрані питання] : навчальний посібник / О. С. Хухліна, Є. П. Ткач, О. А. Подплетня та ін. – Вид. 2, допов. та випр. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 520 с.

Тема 3. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: класифікувати, характеризувати та обирати раціональну технологію виготовлення рідких лікарських засобів для орального та нашкірного застосування, отриманих методами екстрагування з ЛРС в умовах фармацевтичного виробництва з урахуванням особливостей їх хімічного складу та фармакотерапевтичного призначення відповідно до вимог чинних нормативних актів, Державної фармакопеї України та вимог належної виробничої практики.

Питання для контролю знань

1. Екстрактивні препарати з ЛРС: поняття, класифікація, особливості виготовлення. Біофармацевтичні основи екстрагування.
2. Загальна характеристика методів екстрагування та очищення витяжок.
3. Фармакотехнологічні аспекти виготовлення галенових препаратів. Особливості технології екстрактів з ЛРС промислового виробництва.
4. Фармакотехнологічні особливості виробництва (виготовлення) новогаленових препаратів та препаратів індивідуальних речовин.
5. Інші екстрактивні препарати: препарати із свіжих рослин, багатокомпонентні препарати та поліекстракти.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Екстрактивні препарати з ЛРС: поняття, класифікація, особливості виготовлення. Біофармацевтичні основи екстрагування

Екстракційні (екстрактивні) препарати, що виробляються фармацевтичною промисловістю, традиційно розділяють на чотири групи (рис. 3.1).



Рис. 3.1 Класифікація екстрактивних препаратів з ЛРС [власна розробка]

Сумарні (галенові) препарати – це група препаратів, отриманих з рослинної сировини, що містять лікарські (біологічно активні) речовини та комплекс супутніх, іноді баластних речовин. Традиційно до *галенових препаратів* відносять настойки, екстракти, лініменти, сиропи, медичні води, олії (медичні олії, олійні екстракти), спирти, мила, пластирі та гірчичники.

Сумарні максимально очищені (новогаленові) препарати – це група препаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від супутніх речовин.

Препарати індивідуальних речовин – це група лікарських препаратів, що містять одну або декілька індивідуальних біологічно активних речовин, виділених з рослинної сировини, у нативному стані, максимально звільнених від супутніх речовин.

Комбіновані екстракційні препарати – це екстракційні препарати, що містять поряд із БАР, які отримані з рослин, інші ЛР різної хімічної природи (вітаміни, мікроелементи, гормони тощо).

Окремо можуть виділяти такі препарати, як ефірні олії, поліекстракти, препарати із свіжих рослин, соки, препарати біогенних стимуляторів тощо.

Виробництво екстракційних препаратів базується на екстрагуванні сировини та законах масо-передачі. Екстрагування є однією з найперших і

найважливіших операцій отримання біологічно активних сполук з різних видів сировини.

Основною метою процесу є отримання екстракту з максимальним виходом біологічно активних сполук без модифікації та забруднення. Екстракція БАР із сировини – сукупність фізико-хімічних процесів у клітині та на її поверхні, яка залежить від ряду фармацевтичних факторів: гістологічна будова сировини, її вологість, розмір частинок, походження, технологічний процес (метод, час, циклічність, співвідношення сировини та екстрагенту, характер завантаження сировини, додавання ПАР), а також фізичні та хімічні властивості і кількість розчинника (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Фактори, що впливають на екстрагування [власна розробка]

Походження, частина рослини, морфолого-анатомічна та гістологічна будова сировини істотно впливає на процес екстрагування. Якщо клітинні оболонки мають значну товщину та щільність, а тканина містить небагато міжклітинних ходів та каналів, розчинник проникає гірше і екстрагування

відбувається значно повільніше. Значущим є склад клітинної оболонки: затримують екстракцію кутин, церин, лігнін, пектини тощо.

Подрібнення ЛРС полегшує проникнення розчинника у товщу матеріалу та пришвидшує процес екстракції. Зменшення розміру частинок призводить до збільшення площі поверхні та кращого контакту між сировиною та розчинником. Це, у свою чергу, полегшує проникнення розчинника в клітинну структуру рослини. Але занадто тонке подрібнення сприяє злежуванню порошку та екстракції баластних речовин – пектинів, слизу, крохмалю.

Вміст вологи в рослинному матеріалі залежить від його природи та умов сушіння і зберігання. Значний вміст вологи у сировині може перешкодити процесу екстракції. Особливо це стосується екстракції рядом органічних розчинників. Вода, утворюючи тонку плівку на поверхні клітин, може перешкоджати проникненню розчинника.

Важливу роль у перебігу та ефективності процесу екстракції відіграють характеристики розчинника. Основними вимогами до екстрагентів, використовуваних при виробництві рослинних екстрактів, є:

- Бактеріостатична активність;
- Безпека застосування (мінімальна пожежо- і вибухонебезпечність).
- Висока змочувальна здатність (забезпечує добре проникнення його крізь отвори матеріалу і стінки клітин);
- Відповідну в'язкість та спорідненість до рослинної клітини для проникнення через мембрану рослинної клітини;
- Доступність та економічна ефективність.
- Нетоксичність;
- Низька температура кипіння та висока летючість;
- Селективність до специфічних активних сполук;
- Хімічна і фармакологічна індиферентність (не реагує з БАР, не змінює їх властивості);

Вибір екстрагенту зумовлюється властивостями речовин, що екстрагуються. Серед речовин, які екстрагуються з ЛРС, виділяють як гідрофільні, так і гідрофобні сполуки:

<i>Гідрофільні</i>	<i>Змішані</i>	<i>Гідрофобні</i>
Антраглікозиди	Кумарини	Ефірні олії
Вітаміни (водорозчинні)	Фурукумарини	Смоли
Глікозиди	Вітаміни	Жирні олії
Дубильні речовини	Аглікони глікозидів	Вітаміни (жиророзчинні)
Солі алкалоїдів	Дубильні речовини	
Солі терпенових сапонінів	Основи алкалоїдів	
Вуглеводи	Терпеноїдні сапоніни	
	Стероїдні сапоніни	

Гідрофільні сполуки краще розчиняються у полярних розчинниках, які характеризуються високим значенням діелектричної сталої, змішані – у малополярних розчинниках, а гідрофобні – у неполярних розчинниках з низькою величиною діелектричної сталої.

У виробництві екстрактивних препаратів з ЛРС найбільш поширеними є такі розчинники, як вода, етанол, ацетон, етиловий ефір, хлороформ, дихлоретан, метиленхлорид, метанол, рослинні олії, а також зріджені гази (карбону діоксид, пропан, бутан, рідкий аміак, азот, хладони) та суміші екстрагентів.

Вода – невивірковий розчинник для усіх гідрофільних сполук (полісахариди, сапоніни, фенольні сполуки тощо);

Перегріта вода – краще проникає у рослинну сировину, покращує дифузю БАР, кінетику масообміну. Є гарним розчинником для ліпофільних речовин (ефірні олії тощо), флавоноїдів та поліфенолів;

Етанол – більш селективний розчинник, ніж вода. Підвищення концентрації етанолу призводить до селективного екстрагування поліфенолів, тритерпенів тощо.

Гліцерин – використання обмежене через високу в'язкість і низьку розчинність високогідрофобних сполук (жирні олії тощо). Проблему високої в'язкості можна вирішити підвищенням температури (не підходить для

термолабільних сполук) та використанням співрозчинників. У сильнокислому та лужному середовищі може вступати у реакції з утворенням побічних продуктів. Наприклад, водним розчином гліцерину 10% можуть бути екстраговані поліфеноли трави звіробою.

Жирні олії – суміші тригліцеридів високомолекулярних жирних кислот. Найчастіше застосовуються соєва, мигдальна, оливкова, соняшникова. Придатні для екстракції гідрофобних речовин, у поєднанні з етанолом – використовуються у т.з. двофазних розчинниках.

Сучасна фармація розглядає не тільки традиційні, але й ряд альтернативних розчинників для екстракції БАР з ЛРС. Зокрема це:

- *Іонні рідини* – сучасний тип розчинників, що представляють собою легкоплавкі солі ($t_{пл} < 100^{\circ}\text{C}$), які утворюють рідини, що складаються з іонів. Такі розчинники є екологічно чистими, мають низький або незначний тиск пари, високу термостабільність, велике електрохімічне вікно, високу провідність, високу теплоємність і низьку горючість. Іонні рідини здатні розчиняти широкий спектр біологічних сполук, придатні до екстрагування БАР з лікарських рослин, але їх низька токсичність досі лишається дискусійним питанням;

- *Глибокі евтектичні розчинники* досліджуються з 2001 року і визначаються як суміш двох або більше чистих сполук, для яких температура евтектичної точки нижча за температуру ідеальної рідкої суміші, що демонструє значні негативні відхилення від ідеальності (депресія температури $\Delta T_2 > 0$);

- *Природні глибокі евтектичні розчинники* містять первинні природні метаболіти, такі як органічні кислоти, амінокислоти, цукри, поліоли та похідні холіну; можуть містити також воду. Такі розчинники мають низьку летючість і температуру плавлення, широкий діапазон полярності та високу здатність розчиняти широкий спектр БАР, особливо погано розчинних у воді.

- *Надкритичний двоокис вуглецю (CO_2)* доволі давно досліджується та застосовується у фармації для екстракції рослинних сполук. Він розчиняє неполярні (вуглеводні) або слабко полярні (спирти, ефіри, альдегіди, кетони) сполуки, має високу спорідненість з оксигеновмістними органічними сполуками

середньої молекулярної маси, але не розчиняє білки, полісахариди, цукри та мінеральні солі. Розчинна здатність при цьому знижується зі збільшенням молекулярної маси сполук, що розчиняються. При підвищенні тиску екстрагент може витягати менш леткі сполуки, сполуки з більшою молекулярною масою та/або більш полярні.

У виробництві екстрактивних фітопрепаратів використовуються також інші розчинники (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Переваги та недоліки деяких органічних розчинників, використовуваних у виробництві екстрактивних препаратів з ЛРС

Розчинник	Переваги	Недоліки
Ацетон	Висока селективність водних розчинів щодо алкалоїдів, антоціанів, флавоноїдів тощо Змішується з іншими органічними рідинами	Токсичність Пожеженобезпечність Подразнює слизові оболонки
Хлороформ	Селективний для флавоноїдів, алкалоїдів та ряду інших сполук. Змішується зі спиртом, ефірними оліями, водою (1:200). Для зовнішнього застосування у комбінації з етанолом	Висока токсичність (Отруйний) Пожеженобезпечність
Бутанол	Селективний для флавоноїдів, дубильних речовин тощо; Для розділення етанольних екстрактів. Змішується з іншими органічними розчинниками, помірно розчиняється у воді.	Токсичність Пожеженобезпечність
Етилацетат	Екстракція ефірних олій, поліфенолів, флавоноїдів тощо Недорогий Розчинність у воді 1:10	Токсичність Пожеженобезпечність
Метанол	Екстракція антрахінонів, сапонінів, поліфенолів тощо Легко змішується з водою	Висока токсичність (отрута) Пожеженобезпечність З кінцевого екстракту необхідно повністю випарувувати

Процес екстрагування БАР (рис. 3.3) з рослинної сировини починається із проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітини та їх розчинення і десорбції і закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину. Поряд з процесами розчинення відбуваються явища дифузії, осмосу, адсорбції тощо.



Рис. 3.3 Схематичне зображення процесу екстрагування БАР з ЛРС [власна розробка]

До фармацевтичних факторів, пов'язаних з технологічним процесом отримання екстрактивних препаратів з ЛРС, відносять: метод, час, циклічність, співвідношення сировини та екстрагенту, характер завантаження сировини, додавання ПАР тощо.

Перехід речовин здійснюється до того часу, поки існує різниця у концентрації між розчином речовин у сировині та у екстрагенті. Ця різниця (градієнт концентрації) є рушійною силою процесу екстрагування.

Для ефективного екстрагування слід підтримувати максимальну різницю концентрацій БАР всередині і зовні рослинної клітини.

Коли екстракція відбувається у стаціонарному стані (наприклад, при мацерації), вирішальну роль відіграє співвідношення рослинної сировини та екстрагента. Використання великого об'єму екстрагента призводить до більш повільного досягнення рівноважного стану, тому слід використовувати максимально можливу при даних умовах кількість екстрагенту.

При вичерпній екстракції, наприклад при застосуванні методу перколяції, фіксовану кількість сировини обробляють змінною кількістю розчинника, доки БАР, що екстрагується, не перейде повністю до перколяту.

Для інтенсифікації процесу екстракції може бути застосоване перемішування та нагрівання. З підвищенням температури збільшується дифузія й прискорюється процес витягування діючих речовин, підвищується розчинність ряду сполук, інактивуються ферменти. Нагрівання слід використовувати обережно з огляду на термолабільність і природу речовин, їх леткість, а також леткість екстрагенту.

Додавання ПАР у кількостях 0,01-0,1%, як встановлено експериментально, поліпшує процес екстрагування – збільшується кількість речовин, що витягаються, у ряді випадків навіть при меншій кількості екстрагенту. Також ряд ПАР (твіни, спени) мають солюбілізуючу здатність.

Загальна характеристика методів екстрагування та очищення витяжок

Способи екстрагування класифікують з характером перебігу процесу, за розподіленням сировини, за швидкістю процесу екстрагування тощо (рис. 3.4). Вибір методу екстрагування визначається ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу.

Статичні способи екстрагування характеризуються тим, що екстрагент надходить на сировину періодично, а витяжку одержують у один або декілька прийомів. Прикладом такого способу є мацерація та ремацерація.

Динамічні способи відрізняються постійною зміною екстрагенту або екстрагенту та сировини. Сировину й екстрагент при цьому завантажують періодично, а витяг зливають безупинно, або завантаження сировини, екстрагенту й одержання витяжки йдуть безупинно. До динамічних методів екстрагування належать перколяція, реперколяція, протитечійне (протитокове) екстрагування, циркуляційне екстрагування тощо.



Рис. 3.4. Класифікація методів екстрагування [джерело: власна розробка]

Найбільш поширеними методами екстрагування є мацерація, ремацерація, перколяція, реперколяція, протитечійне екстрагування, циркуляційне екстрагування та ряд інтенсивних методів екстрагування

Мацерація (настоювання) полягає в настоюванні ЛРС у мацераційному баку з необхідною кількістю екстрагенту при температурі 15-20°C протягом 7 діб (якщо не вказано інше) і періодичному перемішуванні. Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають. Відпрацьовану сировину (шрот) промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають і додають цю витяжку до загального обсягу. Об'єднану витяжку відстоюють і доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Метод простий, але трудомісткий, малоефективний (не забезпечує повної екстракції діючих речовин) і займає багато часу. Також екстрагується велика кількість баластних речовин.

Ремацерація (дробна мацерація) – різновид мацерації, який полягає в повторному екстрагуванні вихідної ЛРС окремими порціями екстрагенту, що міняються. Метод дозволяє за короткий час повніше виснажувати сировину.

У цьому способі загальну кількість екстрагента (беруть з невеликим надлишком) ділять на 2-4 частини і послідовно настоюють сировини з першою частиною екстрагента, потім з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час настоювання визначається властивостями матеріалу. Рекомендується застосування екстракторів-пресів для примусового видалення витяжки із сировини.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента – модифікація методу ремацерації, при якому екстрагент за допомогою насоса прокачується крізь сировину до досягнення рівноважної концентрації. Час настоювання скорочується в кілька разів.

При застосування примусової циркуляції екстрагента, процес здійснюють у мацераціному баку з перфорованим дном, на яке укладають фільтрувальний матеріал та сировину. Екстрагент прокачується через сировину за допомогою насоса до досягнення рівноважної концентрації. Можлива також модифікація дробної мацерації з примусовою циркуляцією екстрагента, що дозволяє більш повно виснажити сировину.

Існують також інші модифікації методу мацерації: екстракція з одночасним подрібнення сировини в середовищі екстрагента; ремацерація із пресуванням сировини на гідравлічних пресах або вальцях тощо.

Перколяція (рис. 3.5) – проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в резервуарах різної конструкції (перколяторах-екстракторах).

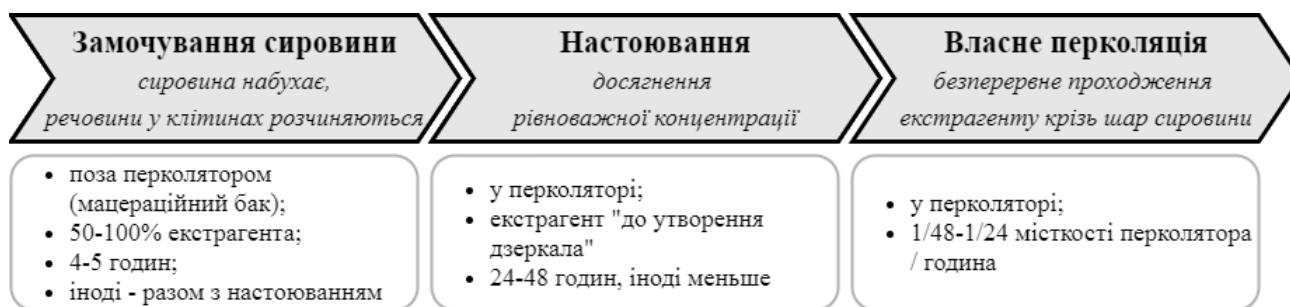


Рис. 3.5. Стадії процесу перколяції [джерело: власна розробка]

При приготуванні настоек перколяцію закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів (залежно від властивостей сировини) витяжки по відношенню до маси завантаженої сировини. Для рідких екстрактів (1:1) витяжку розділяють на дві порції: першу (85% від маси сировини), яку збирають в окрему посудину та другу (до виснаження сировини, у 5-8 разів більше – т.з. «відпуск»). «Відпуск» упарюють під вакуумом при 50-60°C до 15% щодо маси сировини та змішують з першою порцією одержаного продукту.

Реперколяція (багаторазова перколяція) – метод екстрагування, що дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагента і отримати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. Проводять у 3-10 взаємопов'язаних перколяторах (батареї перколяторів). Кількість перколяторів прямо залежить від важкості екстрагування сировини. Рух екстрагента – протитечійний. Існують різні варіанти реперколяції (рис. 3.6). Деякі з них дозволяють отримати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

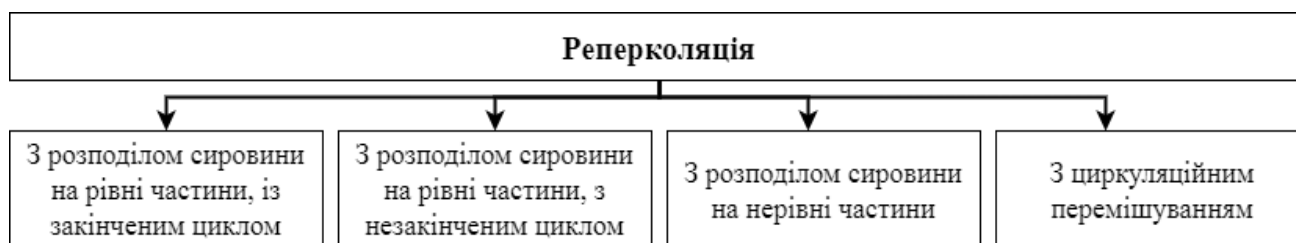


Рис. 3.6. Методи реперколяції [джерело: власна розробка]

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом (рис. 3.7) проводиться в батареї перколяторів.

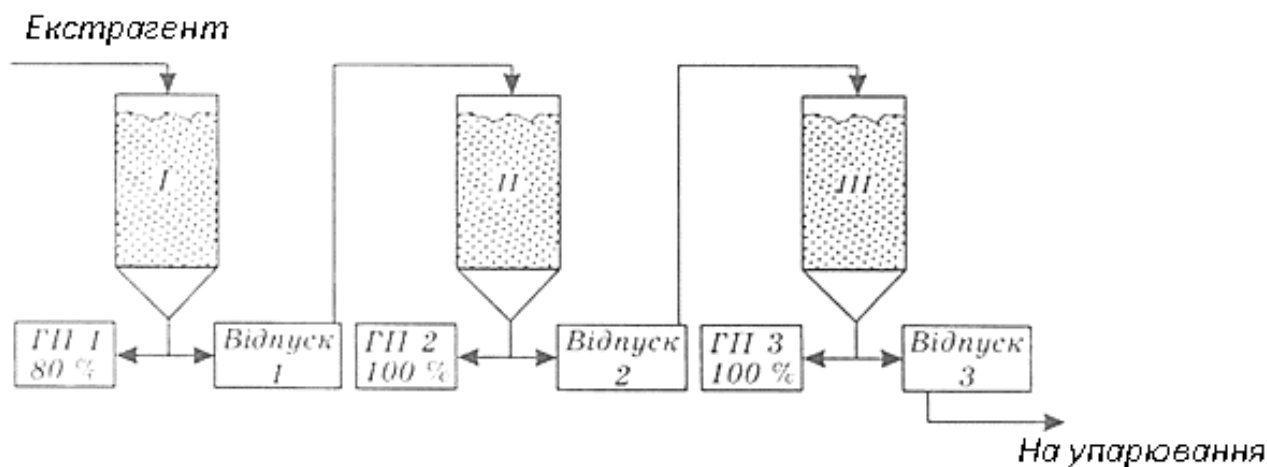


Рис. 3.7 Схема реперколяції з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом [джерело: 5]

Перед початком екстрагування сировину замочують у першому перколяторі чистим екстрагентом; замочування сировини у наступних перколяторах відбувається відпусками, отриманими з попередніх перколяторів. Відпуск останнього перколятора упарюють (концентрують) до 20%, яких не вистачає в готовому продукті, злитому з першого перколятора. На 300 кг сировини одержують рідкого екстракту $80+100+100+20=300$ л, тобто у співвідношенні 1:1.

Реперколяція з розподіленням сировини на рівні частини з незакінченим циклом (рис. 3.8) також здійснюється у батареї перколяторів.

На початку циклу першу порцію сировини, призначену для завантаження, заздалегідь замочують на 2-4 години рівним або половинним об'ємом екстрагента відносно маси сировини. Після набухання ЛРС вміщують до перколятора I і настоюють 24 години з подвійною кількістю екстрагента, а потім здійснюють перколяцію до повного виснаження сировини з розділенням витяжки. Перша порція у кількості 80% від маси сировини, вважається готовим продуктом. Друга порція (відпуск 1, 100% маси сировини) призначається для замочування сировини для перколятора II, третя (відпуск 2, 200% маси сировини)

– для настоювання ЛРС у перколяторі І, четверта (відпуск 3, приблизно 600% маси сировини) – для екстрагування (перколяції) сировини в перколяторі ІІ.

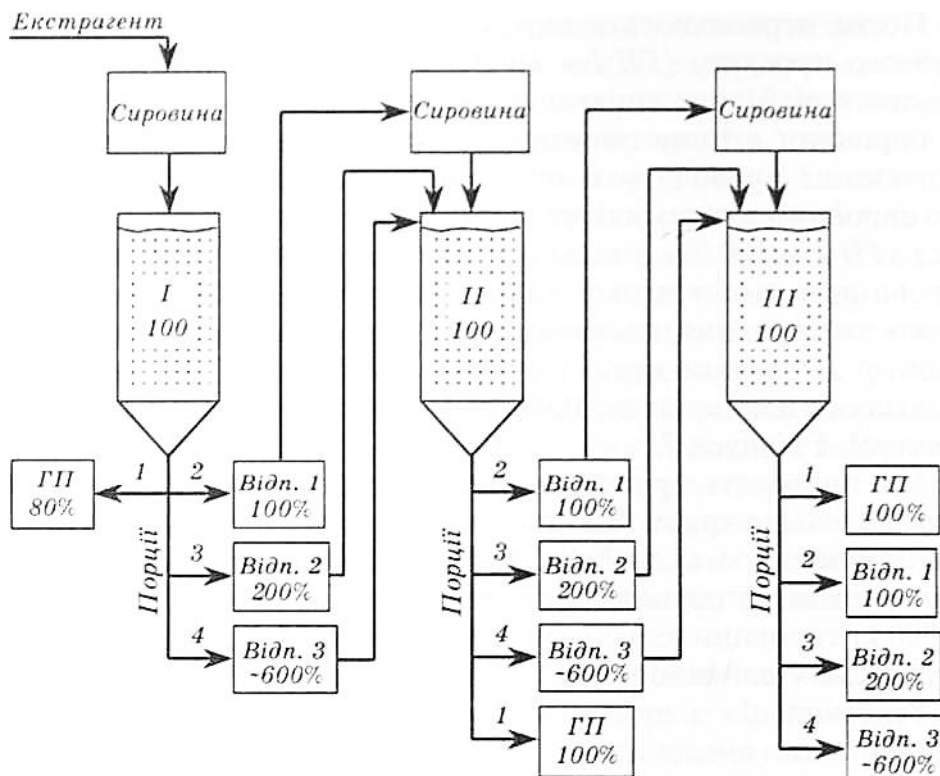


Рис. 3.8. Схема реперколяції з розподіленням сировини на рівні частини з незакінченим циклом [джерело: 5]

З перколятора ІІ отримують 100% готового продукту від маси сировини в перколяторі і збирають відпуски для роботи із сировиною в наступному перколяторі. З останнього перколятора отримують 100% готового продукту і відпуски, які використовують для обробки наступної партії такої самої сировини. Усі порції готової продукції об'єднують.

Реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини (фармакопеї США, Німеччини) відрізняється тим, що вихідну сировину завантажують в перколятори у співвідношеннях 5:3:2 або 5:3,25:1,75 і екстрагують. Перколят збирають у два прийоми, отриману витяжку не упарюють. Недоліком методу є неповне виснаження сировини, тому він застосовується переважно невеликими виробництвами для одержання незначної кількості продукції.

Реперколяція з циркуляційним перемішуванням дозволяє скоротити час екстрагування. Відрізняється здійсненням циркуляційного перемішування у процесі настоювання у кожному перколяторі за допомогою відцентрового насоса. Дозволяє повністю виснажити сировину в кожному перколяторі.

Протитечійне екстрагування полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентровану витяжку збирають з екстрактора зі щойно завантаженої сировини. Безперервне переміщення не лише рідкої (екстрагента), але й твердої (сировина) фази сприяють досягненню високої різниці концентрацій, конвективній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної поверхні екстракції, що у значній мірі інтенсифікує процес. Протитечійне екстрагування проводиться у батареї екстракторів (рухається лише екстрагент) та в екстракторах безперервної дії (сировина і екстрагент рухаються назустріч одне одному). Метод протитечійної безперервної екстракції застосовується для масового виробництва з переробкою великої кількості ЛРС.

Циркуляційне екстрагування ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легкого екстрагента до повного виснаження сировини. Витяжка підлягає концентруванню. Застосовується для отримання густих екстрактів. Екстракційна установка складається зі взаємопов'язаних перегінного куба, екстрактора, холодильника-конденсатора та збірника конденсату і працює у замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарата Сокслета. Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники з низькою температурою кипіння – етиловий ефір, хлороформ, метиленхлорид або їх суміші. Спирт етиловий не використовують – він абсорбує вологу з сировини та змінює свою концентрацію, що призводить до зміни температури кипіння та екстрагувальної здатності. Метод характеризується високим виходом БАР, максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагента, високою різницею концентрацій на межі розділення фаз і

скороченням тривалості процесу. Недоліки метода – температурний вплив на екстрактивні речовини, втрати теплоносія.

Інтенсивні методи екстрагування – способи обробки ЛРС з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. До них відносять вихрову екстракцію, ультразвукову екстракцію та ряд інших методів.

Екстрагування зрідженими газами – перспективний спосіб екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі речовини (ефірні олії, серцеві глікозиди, фітонциди, рослинні гормони, ліпофільні БАР). Як екстрагенти використовуються зріджені гази: бутан, бутан-пропан, азот, аміак, карбону діоксид, хладони (фреони), аргон тощо. Екстракція карбону діоксидом здійснюється як у докритичних ділянках (тиск нижче 73,8 атм – докритична CO₂-екстракція), так і з надкритичними параметрами (тиск понад 73,8 атм). Позитивними рисами методу є зменшення окиснення, розкладання, втрати БАР, високий вміст діючих речовин в екстрактах, скорочення тривалості процесу, зменшення витратної норми ЛРС і матеріалів.

Очищення витяжки залежно від виду фармацевтичного продукту проводиться різними способами, що забезпечують різну глибину очищення.

Галенові препарати піддають тільки первинному очищенню: освітленню й частковому видаленню супровідних речовин для підвищення стабільності при зберіганні. Наприклад, витяжки для приготування настоек очищають шляхом відстоювання (≥ 2 доби, $t \leq 10^\circ\text{C}$) з наступною фільтрацією через друк- або прес-фільтри. Екстракти, крім відстоювання, очищають спиртоочисткою, застосуванням адсорбентів, кип'ятінням витяжки тощо з наступним фільтруванням.

Новогаленові препарати максимально звільняють від баластних речовин шляхом фракційного осадження, рідинної екстракції тощо.

Після отримання екстрактів практично будь-яким методом, у відпрацьованій сировині (шроті) утримується 2-3 об'єми екстрагента по відношенню до маси сировини. Цей екстрагент *рекуперують*, – витягують різними методами і повертають у виробництво. Етанол рекуперують *методом вимивання водою* та *перегонкою з водяною парою*. Отриманий відгін

використовують як екстрагент, якщо його концентрація відповідає вимогам. За інших концентрацій відгін використовують у приготуванні екстрагента для сировини того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини переганяються разом з етанолом.

Галенові препарати об'єднують настойки, екстракти, ароматичні води, сиропи, одержані методами технологічної обробки сировини мінерального, тваринного і, переважно, рослинного походження. Недоліком галенових препаратів є їх непостійний як в кількісному, так і в якісному відношенні склад.

Державна фармакопея України 2-го видання містить загальні монографії «Екстракти» та «Ефірні олії». До екстрактів ДФУ 2.0 відносить не тільки сухі, рідкі та густі екстракти, але також настойки та смоли.

Фармакотехнологічні аспекти виготовлення галенових препаратів. Особливості технології екстрактів з ЛРС промислового виробництва.

ДФУ 2-го видання містить більш ніж 100 статей на галенові препарати, у тому числі загальні монографії та монографії на ефірні та жирні олії, смоли, екстракти та настойки.

Відповідно до визначення ДФУ, *екстракти* – лікарські засоби рідкої (рідкі екстракти та настойки), м'якої (густі екстракти та смоли) або твердої (сухі екстракти) консистенції, одержані з лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, які звичайно висушені.

Екстракти можуть бути класифіковані на рідкі, густі та сухі або залежно від застосованого екстрагента: водні, спиртові, ефірні, олійні і отримані за допомогою зріджених газів (рис. 3.9).



Рис. 3.9 Класифікація екстрактів [джерело: власна розробка]

ДФУ 2.0 виділяє стандартизовані та кількісно визначені екстракти.

Стандартизовані екстракти – екстракти, в яких вміст компонентів із відомою терапевтичною активністю регулюється в межах прийняттого допуску. Це досягається змішуванням екстракту з інертним матеріалом або іншими серіями екстракту. Стандартизовані екстракти відомі також як екстракти-концентрати.

Кількісно визначені екстракти – екстракти, в яких вміст компонентів регулюється в певних межах. Їх коригують, змішуючи різні серії екстракту.

Також ДФУ 2.0 розділяє екстракти на настойки, рідкі екстракти, густі екстракти, смоли та сухі екстракти.

Настойки – рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної сировини, що одержують без нагрівання та видалення екстрагента. Вони можуть бути *простими* (з одного виду сировини) та *складними* (суміші витяжок декількох рослин, іноді з додаванням ЛР). Зазвичай *настойки* виготовляють, використовуючи одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагента (зазвичай

для сильнодіючої сировини) або одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і п'ять частин екстрагента. В окремих випадках настойки виготовляють в інших співвідношеннях (арніки, календули, глоду, півонії – 1:10, м'яти 1:20, софори – 1:2).

Настойки виготовляють мацерацією або перколяцією, використовуючи тільки етанол для екстракції ЛРС або тваринного матеріалу, або розчиненням в етанолі підходящої концентрації густих або сухих екстрактів. Використовують етанол 70%, рідше (настойки барбарису, звіробою) – 40%. Настойки м'яти та стручкового перцю виготовляють на 90% етанолі, а лимоннику на 95%. Технологічна схема отримання настоек наведена на рис. 3.10.

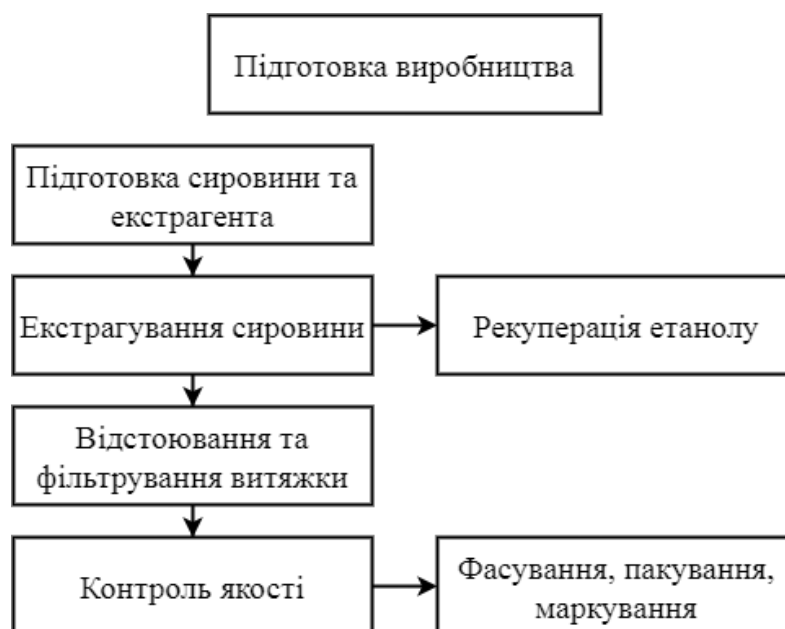


Рис. 3.10. Технологічна схема одержання настоек [джерело: 5]

Розчиненням густих або сухих екстрактів виготовляють невелику кількість настоек – блювотного горіха (розчиняють сухий екстракт), грудний еліксир (із густого або сухого екстракту кореня солодки). Цей спосіб характеризується значно меншим часом отримання настойки.

При екстрагуванні з ЛРС заздалегідь розраховують кількість екстрагента (X) для виготовлення бажаної кількості настойки за формулою:

$$X=V+m \cdot K,$$

де V – необхідний об'єм настойки, л;

m – кількість ЛРС, кг;

K – коефіцієнт спиртопоглинання сировиною.

Коефіцієнт спиртопоглинання сировиною (K , $K_{сп}$) показує кількість спирту, що утримується 1 г сировини і зазвичай складає для трави та листя 2-3, для коренів та кореневищ – 1,5.

Прості настойки зазвичай одержують способом перколяції. При одержанні настоек у співвідношенні 1:5 з метою досягнення повноти екстракції застосовують циркуляційне перемішування.

Настойки очищують відстоюванням (не вище 10°C, до одержання прозорої рідини – не менше 2-х діб), за необхідності фільтрують.

Настойки звичайно прозорі, мають смак і запах рослин, з яких їх готують. У процесі зберігання допускається утворення невеликої кількості осаду за умови відсутності суттєвої зміни складу.

Настойки стандартизують за органолептичними ознаками (опис), кількісним вмістом спирту, екстрактивних речовин, важких металів, густиною, мікробіологічною чистотою, точністю дозування. Якщо кількість діючих речовин вища за встановлену межу, настойку розбавляють чистим екстрагентом.

Зберігають настойки у добре закупорених флаконах у захищеному від світла місці, при температурі не вище 15°C.

Рідкі екстракти – це рідкі ЛЗ, в яких, звичайно, одна частина за масою або за об'ємом еквівалентна одній частині за масою вихідної висушеної лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу.

Позитивними рисами рідких екстрактів є однакове співвідношення між діючими речовинами в ЛРС і готовому препараті, зручність відмірювання, можливість виготовлення без випарювання (збереження летких та термолабільних компонентів). Вадами таких екстрактів є насиченість супутніми речовинами, поява

осаду при зниженні температури або втраті спирту, необхідність у герметичному закупорюванні і зберіганні при температурі 15-20°C, використання великих об'ємів екстрагенту та наявність стадії випарювання.

За ДФУ 2-го видання, рідкі екстракти можуть бути приготовані екстракцією (методи перколяції, реперколяції, ремацерації) ЛРС або тваринного матеріалу етанолом підхожої концентрації (зазвичай 50-70%) або водою, або розчиненням в одному із зазначених розчинників густих або сухих екстрактів, одержаних із використанням тих самих розчинників, у тих самих концентраціях, що і рідкі екстракти, одержані шляхом прямої екстракції. Витяжки, які після екстрагування потребують концентрування, піддають згущенню за допомогою вакуум-випарювальних установок.

Оскільки екстракти є концентрованими витяжками, то для максимальної екстракції БАР використовують надлишкову кількість екстрагенту, яку необхідно потім випарити до співвідношення 1:1 по відношенню до маси сировини. Розрахунок кількості екстрагента проводять за формулою:

$$X=n \cdot V+m \cdot K,$$

де n – кількість об'ємів екстрагента, необхідна для повного виснаження сировини (зазвичай 3-10 об'ємів);

V – необхідна кількість екстракту, кг;

m – кількість ЛРС, кг;

K – коефіцієнт спиртопоглинання сировиною.

Якщо екстрагування не передбачає концентрування витяжок, то $n=1$.

Рідкі екстракти очищують відстоюванням (не менше 2 діб, при температурі не вище 10°C до отримання прозорої рідини), за необхідності фільтрують.

Рідкі екстракти стандартизують, якщо необхідно, так, щоб вони відповідали щодо вмісту розчинника і, де застосовно, діючих речовин. Перевіряють органолептичні ознаки (опис), визначають вміст важких металів, точність дозування, мікробіологічну чистоту, щільність екстракту.

Зберігають у добре закупорених флаконах при температурі 12-15°C, у захищеному від світла місці. При зберіганні можливе утворення невеликого осаду, що допускається за умови відсутності суттєвої зміни складу.

На фармацевтичному ринку України представлений широкий спектр рідких екстрактів, як субстанцій, так і готових лікарських засобів для парентерального, зовнішнього та внутрішнього (перорального) застосування.

Екстракти-концентрати (екстракти для приготування настоїв та відварів) – стандартизовані рідкі і сухі витяжки з ЛРС, які використовують для швидкого приготування водних витяжок в аптечній практиці (рис. 3.11).

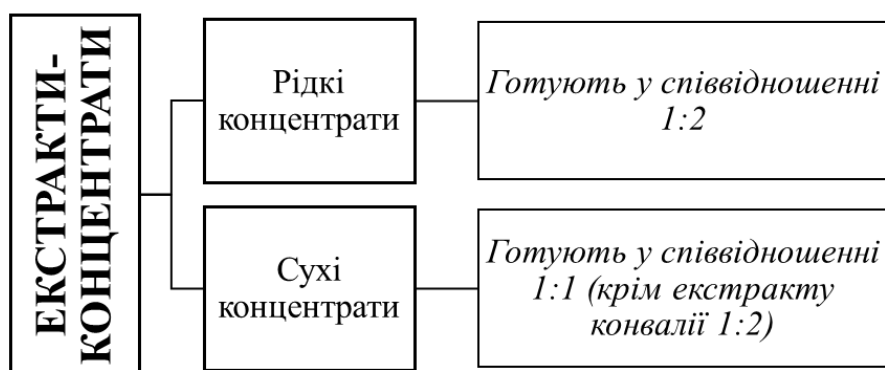


Рис. 3.11. Екстракти-концентрати [джерело: власна розробка]

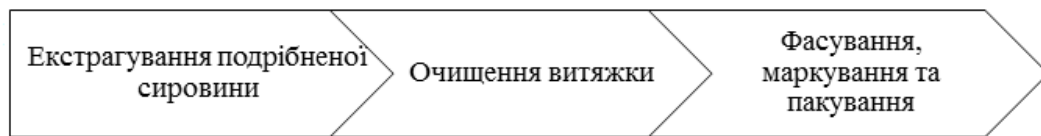
Технологія одержання екстрактів-концентратів аналогічна технології виготовлення рідких та сухих екстрактів. Сухі екстракти також відомі під назвою «абстракти».

Олійні екстракти (медичні олії) – це витяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або мінеральних. Комплекс біологічно активних речовин, що екстрагуються, має ліпофільну природу.

Одержання олійних екстрактів здійснюють за двома схемами (рис. 3.12). При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагента і зниження температури перегонки.

Отримання медичних олій

Екстрагування оліями



Екстрагент: рослинна олія, підігріта до 60-70°C

Екстрагування леткими розчинниками



Екстрагент: леткі органічні розчинники, зріджені гази

рослинна олія

Рис. 3.12. Одержання олійних екстрактів [джерело: власна розробка]

Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у результаті у випарнику отримують концентрат, який піддають купажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування не проводиться.

Зберігають олійні екстракти у герметично закупореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохолодному місці.

Фармакотехнологічні особливості виробництва (виготовлення) новогаленових препаратів та препаратів індивідуальних речовин

Новогаленові (максимально очищені) препарати – група препаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від супутніх речовин. Їх класифікують за складом, агрегатним станом, способом застосування (рис. 3.13) та джерелом походження.

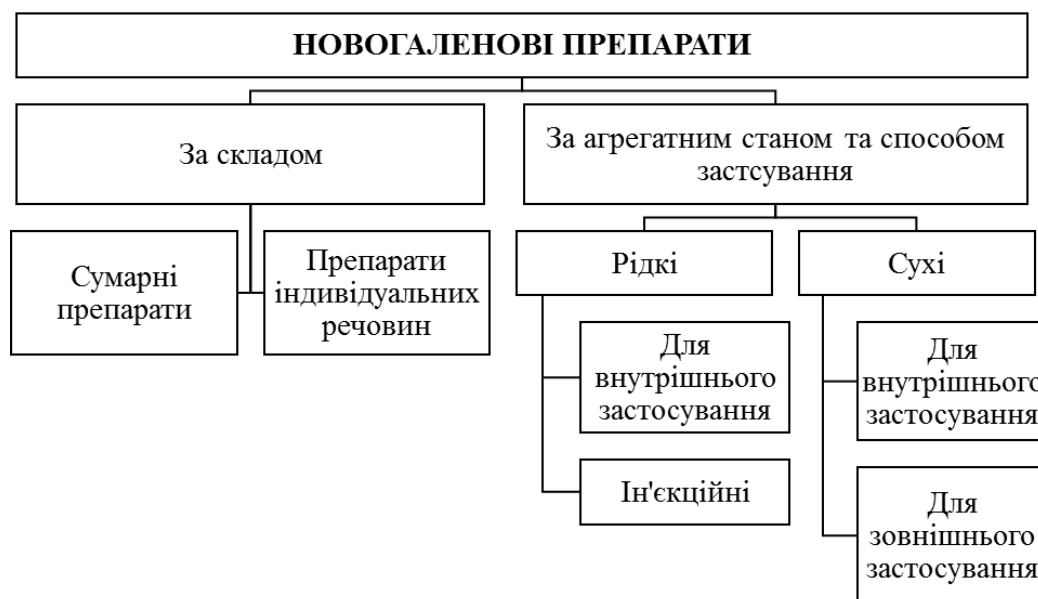


Рис. 3.13. Класифікація новогаленових препаратів [джерело: власна розробка]

Рідкі новогаленові препарати для внутрішнього застосування – переважно водно-спиртові розчини, можуть містити гліцерин. Ін'єкційні форми зазвичай не містять спирту та гліцерину.

За складом новогаленові препарати розділяють на сумарні препарати та препарати індивідуальних речовин, але ряд джерел також може виділяти препарати індивідуальних речовин у окрему групу екстрактивних препаратів.

Препарати індивідуальних речовин розділяють на:

- ✓ Алкалоїди (раунатин, цитизин, ерготаміну гідротартрат та ін.);
- ✓ Флавоноїди (рутин, силібор, фламін, кверцетин, канефлон та ін.);
- ✓ Кумарини та хромони (авісан, анетин, псорален та ін.);
- ✓ Серцеві глікозиди (адонізид, коргліккон, дигітоксин, целанід та ні.);
- ✓ Стероїдні сапоніни (діоспонін, спонін, трибуспонін);
- ✓ Полісахариди (плантаглюцид, мукалтин, ламінарид).

Технологія новогаленових препаратів характеризується вираженим індивідуальним підходом через особливості складу вихідної рослинної сировини, властивості діючих та допоміжних речовин та характер отримання препарату.

Загальний процес отримання новогаленових препаратів має наступний вигляд (рис. 3.14):



Рис. 3.14. Технологія отримання новогаленового препарату [джерело: власна розробка]

У виробництві новогаленових препаратів широко застосовують такі методи екстракції, як протитечійна екстракція, мацерація із циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням, циркуляційне екстрагування.

На стадії очищення витяжки піддають послідовній обробці, метою якої є очищення і виділення комплексу діючих речовин у нативному стані або індивідуальних БАР, вільних від супутніх домішок (рис. 3.15).



Рис. 3.15. Послідовність стадій очищення і виділення при виготовленні новогаленових препаратів [джерело: власна розробка]

Для **видалення нерозчинних речовин** можуть використовуватися методи фільтрування, центрифугування, седиментації, декантації, денатурації білкових

речовин (дія температури, УФ-випромінювання, ультразвук тощо) та висолювання.

Максимальне очищення БАР характеризується відділенням домішок та подальшою концентрацією продукту. Найчастіше використовують заміну розчинника, фракційне осадження, екстракцію у системах «рідина-рідина», розділення за допомогою мембран, сорбційно-хроматографічні методи.

Остаточне очищення і виділення високоочищених БАР здійснюють фракційним виділенням БАР, кристалізацією, висушуванням розпиленням або ліофілізацією.

Через фізико-хімічні та біологічні властивості діючих та супутніх речовин, одержання *препаратів індивідуальних речовин* характеризується вираженим індивідуальним підходом.

Препарати алкалоїдів на фармацевтичному ринку України представлені широким спектром засобів, що містять алкалоїди у вигляді основ та солей.

Частіше за все з рослинної сировини екстрагують суму алкалоїдів водою чи розведеною кислотою методом протитечії. Методи розділення алкалоїдів і виділення індивідуальних речовин ґрунтуються на їх специфічних фізико-хімічних властивостях (розчинність, полярність, основність, температура кипіння, утворення похідних тощо).

Препарати флавоноїдів екстрагують з висушеної ЛРС спиртом етиловим, водно-спиртовими розчинами, етилацетатом (рис. 3.16).

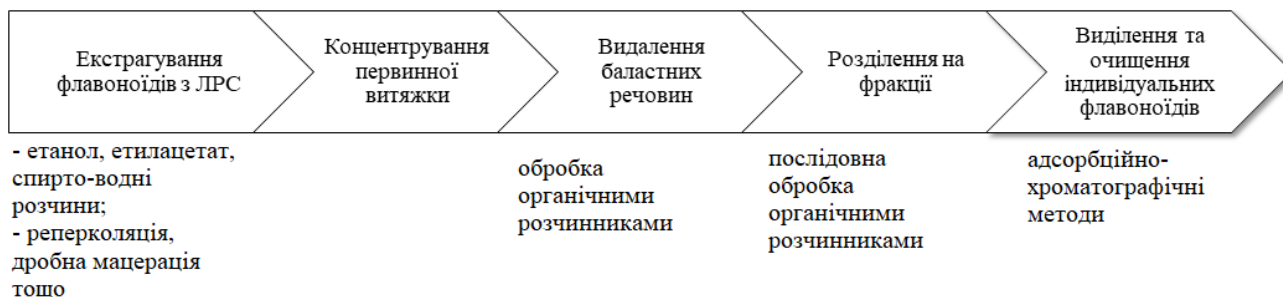


Рис. 3.16 Схема отримання препаратів флавоноїдів [джерело: власна розробка]

Вибір екстрагента визначається кількістю гідроксильних груп і залишків вуглеводів у молекулі флавоноїду. Застосовують методи реперколяції, дробної мацерації за протитечійним принципом, протитечії в батареї перколяторів, вихрової екстракції.

Первинні витяжки концентрують та обробляють петролейним ефіром, хлороформом, гексаном, метиленхлоридом для видалення хлорофілу, воску, жирних кислот та інших супутніх речовин. Очищену витяжку послідовно обробляють діетиловим ефіром, етилацетатом, пропанолом та бутанолом і отримують відповідні фракції, які розділяють і очищують із застосуванням адсорбційно-хроматографічних методів.

Препарати серцевих глікозидів отримують за допомогою т.з. «м'яких методів» через їх хімічну нестабільність та чутливість до дії кислот, лугів, ферментів (рис. 3.17).



Рис. 3.17 Схема отримання препаратів серцевих глікозидів [джерело: власна розробка]

Препарати кумаринів і хромонів з ЛРС екстрагують переважно органічними розчинниками (спирт етиловий, метиленхлорид, бензен, діетиловий та петролейний ефір) і зрідженими газами (рідкий CO₂, хладон-12 (фреон)). Краща якість забезпечується використанням у якості екстрагента спирту етилового. Очищення здійснюють методами хроматографії на колонках сорбентів.

З концентрованих екстрактів кумарини та хромони виділяються в індивідуальному стані із застосуванням кристалізації, а речовину, що залишилась у маточному розчині, виділяються зі застосуванням адсорбційно-хроматографічних методів.

Препарати стероїдних сапонінів отримують з діаскореї, наперстянки, сої та інших рослин. У якості екстрагента зазвичай використовують воду або водні розчини етанолу. Індивідуальні сполуки виділяють за допомогою адсорбційно-хроматографічних методів або методом протитечійного розподілу.

Стероїдні сапоніни у складі ряду настоек чинять сечогінну та відхаркувальну дію, індивідуальні сполуки використовують для синтезу стероїдних гормонів та одержання антиатеротичних і венотонізуючих препаратів.

Препарати слизуватих водорозчинних полісахаридів отримують з ЛРС методами дробної мацерації у поєднанні з кип'ятінням і протитечійною екстракцією в батареї перколяторів холодною або гарячою водою. Очищують витяжки методами діалізу, дробного осадження спиртом або четвертинним амонієм, ультрафільтрації, ферментолізу тощо. Далі здійснюють сушіння полісахаридів.

Інші екстрактивні препарати: препарати із свіжих рослин, багатокomпонентні препарати та поліекстракти.

Терміном «препарати із свіжих рослин» поєднують такі фітопрепарати, як соки та екстракційні препарати.

Соки розділяють на натуральні та згущені або сухі. Натуральні соки виробляють з одного виду сировини, згущені отримують шляхом видалення води з натуральних соків. Технологія соків складається з таких стадій, як подрібнення рослинної сировини, отримання неочищеного соку, очищення соку від баластних речовин та консервування. Якість соку залежить від сировини, з якої його отримали. На основі соків можуть отримувати лікувально-профілактичні напої – купажовані (з додаванням інших соків), з додаванням цукру (цукрового сиропу), сатуровані (містять вуглецю діоксид) та зброжені.

На фармацевтичному ринку України представлений ряд лікарських засобів, до складу яких входять соки з ЛРС як у вигляді рідин, так і у вигляді твердих лікарських форм. Наприклад, лікарський засіб «Синуфорте» містить ліофілізований сік та водний екстракт зі свіжих бульб цикламену європейського, а препарат «Імуно Тайс Форте» (краплі) містить сік ехінацеї пурпурової. «Подорожника сік» - препарат, що складається з суміші соків подорожника блошиного та подорожника великого.

Екстракційні препарати зі свіжих рослин отримують у тих випадках, коли сировина є малосоковитою і пресування виявляється недостатньо ефективним. Для виробництва таких препаратів рослинну сировину спочатку тонко подрібнюють а потім зазвичай екстрагують методом мацерації, використовуючи у якості екстрагенту 90-95% спирт етиловий. Також використовують метод ремацерації. Екстракційні препарати зі свіжих рослин представлені настоянкою валеріани, яка виготовляється на 70% етанолі зі свіжих коренів валеріани лікарської методом перколяції, препаратом «Кардіовален», настоянкою та рідким спиртовим екстрактом часнику тощо.

Багатокомпонентні фітопрепарати (комбіновані фітопрепарати) – це різноманітні комбінації витяжок з ЛРС та інших лікарських речовин. На фармацевтичному ринку України представлені такі багатокомпонентні фітопрепарати як «Імуновал» (містить висушений сік ехінацеї пурпурової та цинк), «Уролесан», «Седавіт» та інші.

Технологія комбінованих препаратів з ЛРС зводиться до змішування витяжок, отриманих традиційними способами, і розчинення компонентів складу.

Поліекстракти (поліфракційні екстракти) – сумарні препарати, виготовлені шляхом послідовного екстрагування ЛРС кількома розчинниками, наприклад з полярністю, що підвищується. З отриманих витяжок екстрагент відганяють, залишки висушують, порошки змішують і отримують поліекстракт. Також змішуючи різні фракції у різних співвідношеннях або відмовляючись від певних фракцій, можна отримати поліекстракти, збагачені окремими сполуками.

Наприклад, екстрагування листя наперстянки спиртом-ректифікатом дозволяє отримати витяг, що містить переважно дигітоксинуову фракцію серцевих глікозидів, а екстрагування 20% етанолом – витяг, збагачений глікозидом гіталіном. Після відганяння екстрагентів та змішування сухих екстрактів отримують поліекстракт, що містить комплекс серцевих глікозидів.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

Основна

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова

6. Evidence-Based Validation of Herbal Medicine (Second Edition). Translational Research on Botanicals [Електронний ресурс] / Ed. by Pulok K. Mukherjee. - Elsevier, 2022. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85542-6.09991-1>

7. Mandal S. C. Essentials of Botanical Extraction. Principles and Applications (1st Edition) / S. C. Mandal, V. Mandal, A. Kumar Das. - Academic Press, 2015. – 220 p. DOI 10.1016/C2014-0-02889-4

8. Proestos C. The Benefits of Plant Extract for Human Health [Електронний ресурс] / С. Proestos // Foods. – 2020. – № 9. – Режим доступу: doi:10.3390/foods9111653

9. Rotherham CCG good practice guidance on expiry dates of medicines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/Rotherham-CCG>

10. 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.

11. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>

12. 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.

13. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: Навчальний посібник / Д.І. Дмитрієвський. Л.І. Богуславська, Л.М. Хохлова та ін.; Ред. Д.І. Дмитрієвський. – Вид. 2-е. - Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.

Тема 4 Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів та пластирів трансдермальних

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: надавати сучасну біофармацевтичну та фармакотерапевтичну характеристику м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування та пластирів трансдермальних. Обирати раціональну технологію їх виробництва з урахуванням вимог чинних нормативних актів, ДФУ та вимог належної практики. Надавати рекомендації щодо їх зберігання відповідно до вимог належної практики зберігання.

Питання для контролю знань

1. Біофармацевтичні та фармакотерапевтичні аспекти м'яких лікарських засобів та пластирів трансдермальних
2. Гелі: характеристика, класифікація, особливості виготовлення
3. Пластирі трансдермальні: характеристика, класифікація, особливості виготовлення
4. Фасування та маркування та особливості зберігання м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Біофармацевтичні та фармакотерапевтичні аспекти м'яких лікарських засобів

М'які лікарські засоби класифікують за способом отримання, характером дії, місцем нанесення, консистенцією та типом дисперсних систем. Державна Фармакопея України класифікує МЛЗ на мазі, креми, гелі, пасти, припарки (рис. 4.1). Ряд авторів та доповнення ДФУ відносять до МЛЗ також пластирі лікувальні та нашкірні, лініменти, супозиторії, деякі піни.

Припарки складаються з гідрофільної, утримуючої тепло основи, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини. Припарками густо змазують поверхні пов'язки та підігрівають перед аплікацією.

До м'яких лікарських форм традиційно відносять *пластирі*. ДФУ 2-го видання визначають *пластирі* як гнучкі препарати, призначені для накладання на тривалий період часу на неушкоджену шкіру з метою доставки діючих речовин до шкіри або крізь шкіру для місцевої або системної дії. Також *пластирі* визначають як м'яку лікарську форму у вигляді пластичної маси, яка має здатність розм'якшуватися при температурі тіла і прилипати до шкіри; або у вигляді маси, нанесеної на носій (тканину). Пластирі призначені для зовнішнього застосування.



Рис. 4.1. Класифікація м'яких лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Пластирі класифікують за складом основи (рис. 4.2) на свинцеві, смоляно-воскові, каучукові (лейкопластир перцевий, мозольний), шкірні клеї або рідкі пластирі (колодій, мозольна рідина).

Згідно ДФУ 2-го видання пластирі поділяються на *пластирі нашкірні* та *пластирі трансдермальні*. Також ДФУ 2-го видання окремо містить монографію «Пластирі лікувальні».

Пластирі нашкірні призначені для забезпечення місцевої дії через проникнення діючої речовини (речовин) через шкіру.

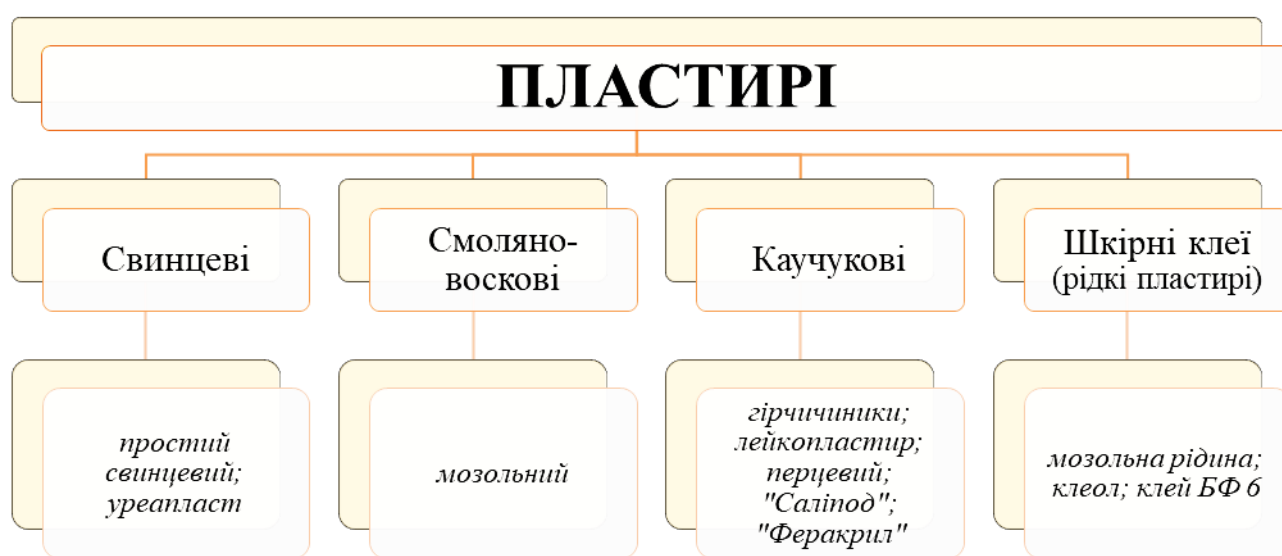


Рис. 4.2. Види пластирів, у залежності від виду основи [джерело: власна розробка]

Пластирі трансдермальні призначені для забезпечення системної дії через проникнення діючої речовини (речовин) крізь шкіру і визначаються ДФУ як гнучкі фармацевтичні препарати різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр.

Пластирі лікувальні – гнучкі препарати, призначені для накладання на певний період часу на шкіру (як неушкоджену, так і ушкоджену) зазвичай для місцевої дії. Вони призначені для утримування діючої речовини (діючих

речовин) у тісному контакті зі шкірою, щоб забезпечити їх повільне абсорбування та дію як захисних, кератолітичних або протимікробних засобів. У тривалому контакті з місцем застосування пластирі лікувальні забезпечують захист, підтримку або оклюзію.

Залежно від призначення шкірні пластирі поділяють на:

- ✓ епідермальні (захист шкіри, закриття дефектів, фіксування пов'язок) – можуть не містити ЛР та виступати як перев'язувальний матеріал;
- ✓ ендерматичні (поверхнево впливають на хвору шкіру);
- ✓ діадермальні (містять речовини, що проникають через шкіру і впливають на глибокі тканини, або чинять загальний вплив на організм).

Гелеві засоби застосовують у медицині та косметології як у лікувальних, так й профілактичних засобах. Лікувальні гелі часто рекомендовані при гнійно-запальних процесах, алергічних висипках, свербіжу, для лікування вугрової хвороби. Сучасними формами гелевих засобів є емульгелі, наногелі, бігелі тощо. *Емульгелі*, які поєднують властивості гелів та емульсій та можуть використовуватися як для зовнішнього застосування, так і для трансдермальної доставки гідрофобних препаратів. *Наногелі* різної структури та складу знаходять застосування у складі систем доставки лікарських засобів та інших сферах. *Бігель* як комбінація органогелю та гідрогелю має переваги як водної, так і олійної фази та є цікавим як система доставки широкого спектру БАР.

Фармакотерапевтичний ефект м'яких лікарських засобів залежить від фізико-хімічної природи лікарських і допоміжних речовин, концентрації та агрегатного стану ЛР, технології, структурно-механічних властивостей, способу нанесення і сфери застосування, факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, стану шкіри та слизових оболонок (рис. 4.3).

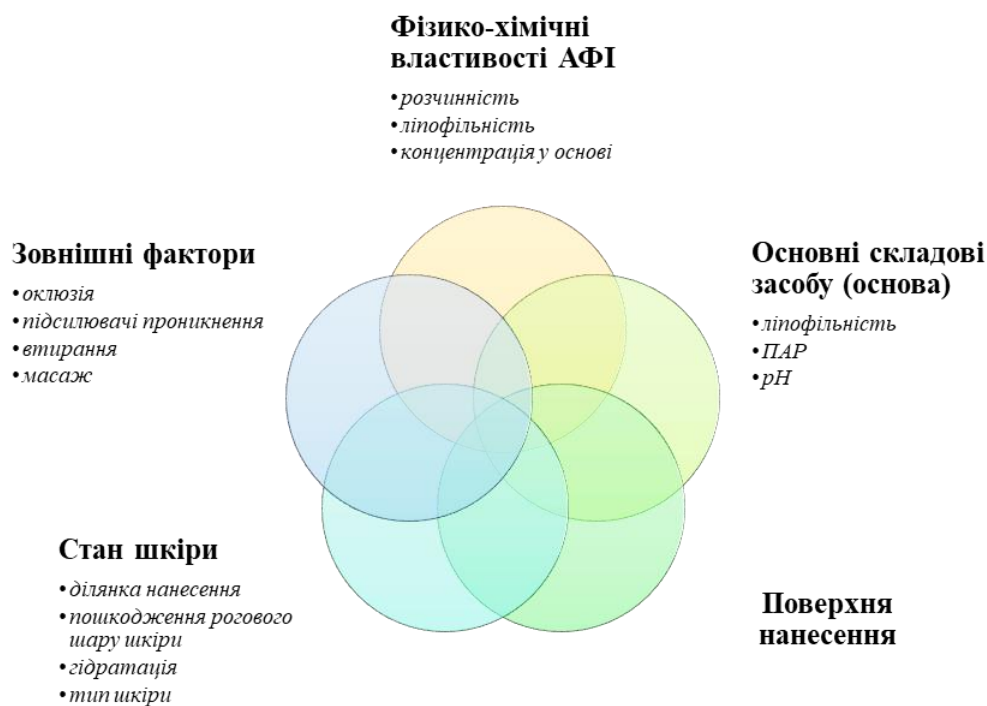


Рис. 4.3. Фактори, що впливають на фармакотерапевтичний ефект МЛЗ [джерело: власна розробка]

Необхідно враховувати, що більшість МЛЗ застосовуються зовнішньо шляхом нанесення лікарського засобу на шкіру, після чого активний компонент (компоненти) повинні проникнути у шкіру, та досягти місця дії, де виявляє терапевтичний ефект. Процес абсорбції речовини через шкіру залежить від інтенсивності кровопостачання й хімічного складу поверхні шкіри. Транспорт лікарських речовин може відбуватися трьома шляхами:

- крізь клітинний і міжклітинний простір;
- через внутрішньоклітинний простір;
- крізь ліпідні шари, вміщені між багатими білком клітинами і поверхневим епітелієм.

Кератин, який утворюється в клітинах епідермісу, визначає стійкість шкіри до різних механічних, фізичних і хімічних впливів. Кератин є основним чинником «непроникності» шкіри для більшості речовин, що існують у природі. Ліпіди, що виділяються сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів, утворюють на поверхні шкіри жирову плівку, яка забезпечує

непроникність і бактерицидність шкіри. Для сприяння всмоктування речовин враховують наступні чинники:

- чистота та зволоженість шкіри (через чисту, зволожену шкіру речовини всмоктуються швидше);
- спосіб нанесення препарату;
- розмір молекул речовин, їх електричний заряд;
- електромеханічні процедури;
- вік пацієнта (через шкіру людей похилого віку речовини всмоктуються швидше).

Фізико-хімічні властивості речовин визначають їх спорідненість до біологічних мембран та здатність проникати крізь іонні канали. Крізь біологічні мембрани проникають лише недисоційовані молекули. Зазвичай речовини з молекулярною масою меншою за 500 Дальтон проникають у роговий шар шкіри, за винятком надзвичайно гідрофільних речовин. Деякі лікарські засоби при цьому можуть чинити небажані та системні ефекти (кортикостероїди, місцеві анестетики, саліцилова кислота).

Також здатність речовини до дифузії з носія зростає з підвищенням *ступеня дисперсності*. На ефективність МЛЗ впливає консистенція та тип дисперсної системи. Відмічається краще всмоктування з дрібнодисперсних емульсій; водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини розчиняються у водних розчинах тканини, а жиророзчинні – у тканинному жирі, причому, краще проникають через сальні залози.

Ступінь і швидкість проникнення речовини у шкіру залежить від рівноваги розподілу між дерматологічним носієм (основою) та роговим шаром. Рушійними силами у проникненні є дифузія та осмос. На повноту та швидкість абсорбції впливають концентрація АФІ у лікарській формі та розподільчий коефіцієнт між основою і водою. Речовина погано вивільняється із середовища з великою спорідненістю (основа) до середовища з низькою спорідненістю. Тип основи, її

властивості, допоміжні речовини суттєво впливають на характер та силу терапевтичного ефекту.

Важливими характеристиками носія / основи МЛФ є фільність (гідрофільність, ліпофільність) та в'язкість, солюбілізація. Гідрофільні носії краще впливають на шкіру з нормальним або великим вмістом води, ліпофільні – на суху. Від в'язкості залежить здатність розподілятися поверхнею шкіри (велика в'язкість – невеликі ділянки, низька в'язкість – великі ділянки).

За об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ, основи м'яких ЛФ можна розташувати у такому порядку, що відображено на рис. 4.4. Ця залежність може порушуватись для окремих речовин та основ.

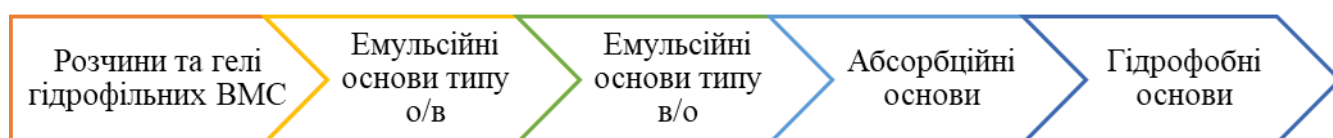


Рис. 4.4. Основи за об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ (у порядку зменшення) [джерело: власна розробка]

На проникність епідермісу також впливають допоміжні речовини, які вводять до складу основи. Наприклад, ряд допоміжних речовин (твін-80 тощо) сприяє утворенню поліморфних структур ЛР, що змінює їх ефективність. Підвищує всмоктування додавання спеціальних речовин-активаторів всмоктування (спирт етиловий та цетиловий, цетилпальмітат, ПЕО, ПАР тощо), які розчинюють ліпідні компоненти шкіри або виконують роль со-розчинників. Також проникнення підсилюється при введенні до основи таких допоміжних речовин, що підсилюють проникність, як сечовина 5-10%, саліцилова кислота 2-5%, пропіленгліколь 10-20%.

На ефективність терапії із застосуванням м'яких ЛФ впливають також такі біологічні фактори як стан шкіри, локалізація нанесення. Для здорової шкіри характерна величина рН приблизно 5,5 та вміст води у роговому шарі 10-20%. Ці показники змінюються у деяких умовах зовнішнього середовища, при патологічних станах та при нанесенні ЛЗ. Підвищення вмісту вологи до 50-75%

(після купання, нанесення ЛП, через оклюзію) знижує бар'єрну функцію рогового шару та підвищує його проникність. Необхідно враховувати, що шкіра на окремих ділянках тіла мають порівняно більшу здатність до поглинання ЛР (у шкірних складках, паху та пахових западинах, на ділянках за вухом, шкіра повік та мошонки), у той же час, долоні та подошви мають знижену здатність до поглинання. На вкритих волоссям ділянка (шкіра голови тощо) слід уникати застосування засобів, які погано змиваються, а у шкірних складках, які зазвичай більш зволожені, слід уникати оклюзійних засобів.

Крім фармако-технологічних та фармакологічних чинників, на ефективність МЛЗ може вплинути спосіб нанесення. Енергійне втирання сприяє підвищенню як глибини проникнення, так і кількості діючих речовин, що приникають.

Окремим випадком МЛЗ є трансдермальні терапевтичні системи, призначені для доставки АФІ через шкіру для досягнення системного ефекту та які відрізняються від традиційної місцевої терапії. Трансдермальна доставка дозволяє обійти пресистемний метаболізм, зазвичай властивий для ліків, що застосовуються перорально, ефект кишкової деградації, позбавлена больових ефектів та ряду побічних ефектів, а також дозволяє досягти ефективного рівня ЛЗ у крові, повільної та/або контрольованої швидкості вивільнення. Застосування трансдермальних засобів дозволяє пацієнтам самостійно застосовувати лікарські засоби, не пов'язане з пошкодженням шкіри та можливим інфікуванням, подразненням ШКТ. Крім того, трансдермальний шлях введення зазвичай потребує меншої дози ліків, ніж пероральний, через меншу дифузійну довжину, необхідну для досягнення судинної мережі.

Принцип дії ТТС полягає в транспорті АФІ через шкіру завдяки пасивній дифузії, в результаті якої за рахунок зміни градієнта концентрації, АФІ дифундує з матриці або дифузійного середовища і проникає в організм людини. Вивільнення терапевтичного агенту із ТТС і його транспортування до системного кровотоку – багатоступінчастий процес (рис. 4.5).

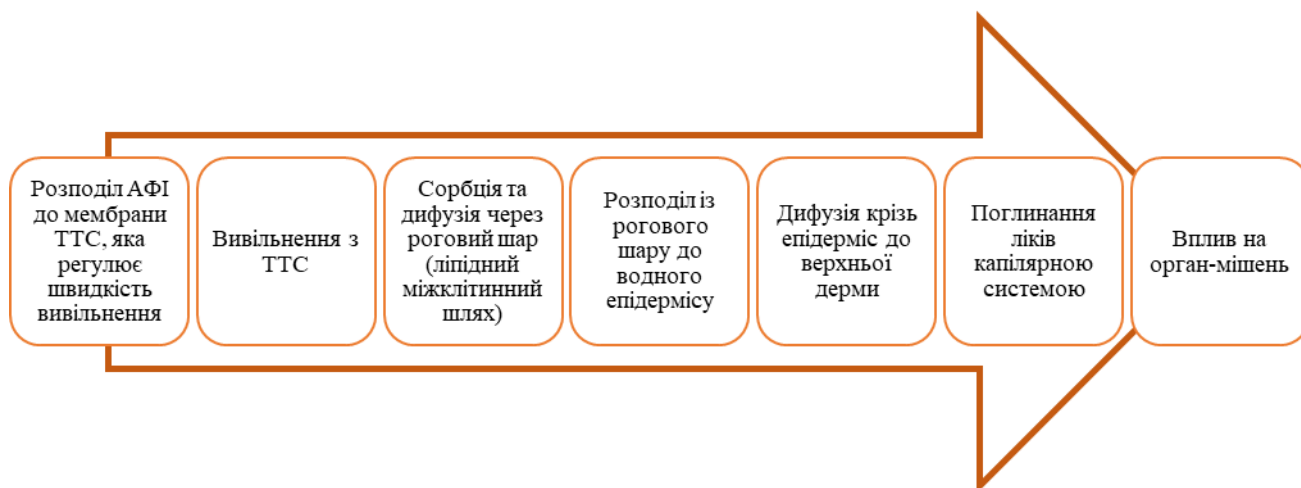


Рис. 4.5. Транспорт лікарських речовин із ТТС [власна розробка]

Важливими характеристиками активних речовин, що впливають на ефективність ЛЗ у ТТС, є молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, розчинність, гідрофільність та ліпофільність. Встановлено, що для високоліпофільних препаратів сприятливим є внутрішньоклітинний шлях, тоді як гідрофільні препарати проникають у шкіру переважно міжклітинним шляхом. Також вплив має рН, що пов'язане з залежністю іонізації речовин від рН та кризьшкірного проникнення від ступеня іонізації речовини.

На ефективність ТТС впливають фармако-технологічних факторів (площа поверхні ділянки шкіри та спосіб нанесення) та біологічні фактори (вік та зволоження шкіри).

З клінічної точки зору, особливої уваги потребують педіатричні пацієнти та літні люди. На даний час бар'єрні функції шкіри новонароджених та літніх пацієнтів досліджені недостатньо. Відмічається, що з віком (після 65 років) зменшується товщина шкіри та змінюється її рН у окремих ділянка. У експериментах доведено, що для ряду ліків характерні зміни показників черезшкірного проникнення як у бік зменшення, так і у бік збільшення.

На проникність шкіри впливає зволоження (вміст води) шкіри. Нормальний вміст води складає приблизно 30%, при зниженні вмісту до 10% і нижче бар'єрні властивості шкіри можуть порушуватись. У той же час при збільшенні гідратації підвищується дифузна проникність шкірного бар'єру.

ТТС можуть застосовуватись для лікування захворювань шкіри або в системній терапії грибкових захворювань нігтів, алопеції, хронічного обструктивного захворювання легень, ВІЛ/СНІДу, хвороб Паркінсона та Альцгеймера, захворювань опорно-рухового апарату та серцево-судинних патологій, при гормональних, неврологічних і психічних розладах, при лікуванні тютюнової залежності, а також як протигрипозні препарати та засоби контрацепції.

Гелі: характеристика, класифікація, особливості виготовлення

Гелі – м'які лікарські засоби для наскірнього застосування, які складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів. Гелі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

Гелі класифікують на основі колоїдних фаз, природи розчинника, фізичної природи та реологічних властивостей (рис. 4.6).

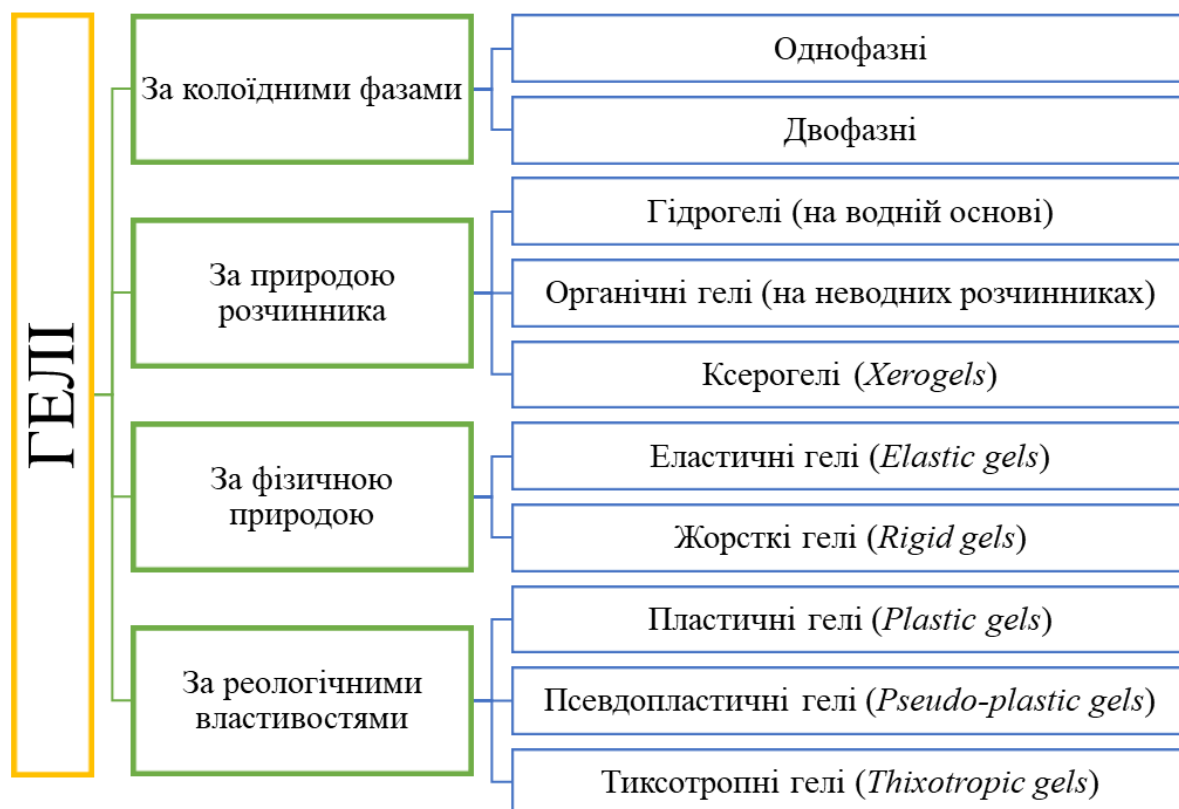


Рис. 4.6. Класифікація гелів [джерело: власна розробка]

За кількістю фаз гелі розділяють на *однофазні*, що складаються з великих органічних молекул натурального або синтетичного полімеру (гелеутворювача), які розчинені у безперервній фазі, та *двофазні*, в яких дисперсна фаза утворює флокули дрібних частинок. Двофазна система не завжди є стабільною і повинна бути тиксотропною, утворюючи напівтверді речовини при стоянні та стаючи рідкою при перемішуванні.

За класифікацієюДФУ 2-го вид., виділяють гелі ліпофільні (олеогелі) та гідрофільні (гідрогелі).

Гідрофільні гелі (гідрогелі) – препарати, основа яких зазвичай складається з води, гліцерину або пропіленгліколю і таких гелеутворювачів, як полоксамери, крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати. Вони мають тривимірну структуру та здатні поглинати і утримувати велику кількість води та біологічних рідин.

Ліпофільні гелі (олеогелі) – препарати, основа яких зазвичай складається з вазелінового масла з поліетиленом або жирних олій і таких гелеутворювачів, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.

Олеогелі є різновидом *органогелів (органічних гелів)*, які виготовляють на основі неводних розчинників: природної або мінеральної олії (олеогелі), інших сполук. Органогелі можуть містити до 35% води і мають тенденцію поглинати воду (набухати у воді).

Сучасна наука розділяє *гідрогелі* на *попередньо сформовані* (не зазнають жодних змін після нанесення (введення)) та *in-situ gels*, які представляють собою розчини або суспензії, які піддаються фізико-хімічним змінам у місці дії, внаслідок чого відбувається гелеутворення під дією зміни рН, температури, розчинника, концентрації певних речовин (глюкози) тощо. In-situ гелі застосовуються для сучасних систем доставки з різними шляхами введення.

Поширення набули *емульгелі* – емульсії типу вода-в-олії або олія-в-воді, які перетворюються на гель за допомогою підходячого гелеутворювача. Емульгелі класифікують за характеристиками емульсії та розміром її частинок на макро-,

мікро- та наноемульгелі. Наноемульгелі часто застосовуються для трансдермальної доставки, а мікроемульгелі сприяють накопиченню ЛЗ у шкірі.

Емульгелі містять водну (вода, спиртові розчини) та олійну (рослинні та мінеральні олії) фази. Носій, що використовується для виготовлення емульгелів, повинний ефективно депонувати та розподіляти ЛЗ, ефективно доставляти його та вивільняти у місці дії, а також тривалий термін підтримувати концентрацію ЛЗ на належному рівні.

Окремо виділяють *ксерогелі, аерогелі та амбігелі*, які представляють собою тверді гелі. *Тверді гелі* можуть бути утворені з макромолекул, каркас яких зв'язаний валентним зв'язком. Наприклад, у силікагелі молекули кремнієвої кислоти утримуються за допомогою зв'язку Si-O-Si-O, утворюючи полімерну структуру з мережею пір.

Однією з нових лікарських форм є *бігелі*. Останнім часом під *бігелями* розуміють рецептуру, виготовлену з суміші органогелю та гідрогелю. Бігелі зазвичай розділяють на три типи: органогель/гідрогель, гідрогель/органогель та бі-безперевний (матричний). Іноді гідрогелеву фазу у бігелі замінюють емульгелем.

Гелі також розділяють за призначенням на лікувальні та лікувально-профілактичні, гігієнічні та декоративні, а також на гелі для зовнішнього застосування, для перорального застосування (желе), назальні, очні, вушні, ректальні, вагінальні, цервікальні, уретральні, стоматологічні і косметичні.

Гелі як дисперсні системи містять не менше двох компонентів. Дисперсійним середовищем є рідина, дисперсною фазою – гелеутворювач, полімерні ланцюги якого утворюють сітку. Вода у такій системі фізично зв'язана й теж втрачає рухливість, через що змінюється консистенція основи.

Гелеутворювач – це речовина, що надає кінцевому продукту властивості гелю. Його головною функцією є підвищення в'язкості або формування гелевої структури. Гелеутворювачі можуть додатково виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем: суспензій або емульсій. Добір гелеутворювача здійснюють згідно з вимогами до розроблювального лікарського або косметичного засобу.

Гелеутворювачі класифікують за походженням або природою і походженням (рис. 4.7). Серед неорганічних речовин у якості гелеутворювачів використовують кремнезем, бентоніт, алюмосилікат магнію.



Рис. 4.8. Класифікації гелеутворювачів за природою та походженням [джерело: власна розробка]

Гелеутворювачі-полісахариди природного походження також можуть класифікуватися за об'єктом та джерелом одержання та представлені целюлозою, крохмалем, камедями, екстрактами з морських водоростей (альгінати, карагінан) та продуктами ферментації мікроорганізмів (ксантанова камідь тощо).

Комплексні гелеутворювачі складаються з двох або більше зазвичай синтетичних або напівсинтетичних сполук. Також поширеними є *модифіковані гелеутворювачі*. Їх головною перевагою є швидке диспергування в холодній воді й стабільність засобів на їх основі в широкому температурному діапазоні. Такі гелеутворювачі можуть бути отримані на основі природного крохмалю (Hydroxypropyl Starch Phosphate), ксантану (Dehydroxanthan Gum).

У якості гелеутворювача для емульгелей часто застосовують карбопол.

До складу гелей може вводитись широкий спектр речовин: консерванти, БАР, зволожувачі (емоленти та гігроскопічні речовини), ароматизатори, антиоксиданти, жирні компоненти (рідкий парафін, жирні кислоти, похідні ланоліну), гліцерин, сорбіт тощо.

Мікробна стабільність МЛЗ забезпечується виготовлення в асептичних умовах та додавання *консервантів*. До гелів додають як консерванти спирт етиловий, борну і бензойну кислоти, саліцилову кислоту. Консерванти можуть утруднити гелеутворення або руйнувати гель, для запобігання такому ефекту часто вводять стеарат натрію.

Для запобігання синерзису в гелі вводять *розчини електrolітів*, але це призводить до підвищення осмотичного тиску в гелі та його гігроскопічність.

Високомолекулярні сполуки мають дію подібну за механізмом до дії ПА та виконують стабілізуючу функцію, сприяючи загущенню дисперсійного середовища. Добавки водорозчинних полімерів сприяють процесу солюбілізації. Колаген, еластин, кератин, желатин, яєчний білок здатні знижувати рівень подразливого впливу з боку ПАР. Зв'язуючи воду, амінокислоти, сечовину, солі, білки, вони сприяють підтримці водно-сольового балансу шкіри.

При виготовленні емульгелів застосовують додатково *емульгатори* (поліетиленгліколь 40 стеарат, натрію стеарат, стеаринова кислота, твін 80 тощо). Зволожувачі у складі емульгелів також виконують функцію запобігання висиханню емульгелів через втрату вологи.

Можливість введення біологічно активних речовин до складу гелів визначається їх структурою та властивостями.

Технологія виготовлення гелів ґрунтується на типі дисперсної системи, тобто на характері розподілу речовин у основі (рис. 4.8).



Рис. 4.8. Технологічні стадії виготовлення гелів [джерело: власна розробка]

На сьогодні розрізняють наступні способи виготовлення гелевих основ: термічний, флокуляція, хімічна реакція.

Термічний спосіб базується на здатності ряду речовин (желатин, агар-олеат натрію, гуарова камідь, похідні целюлози) при охолодженні концентрованого гарячого розчину утворювати гель. Метод не підходить для речовин, в'язкість розчинів яких зростає при збільшенні температури (метилцелюлоза та деякі інші ефіри целюлози). Для отримання основи необхідно до води очищеної додати невеликими порціями гелеутворювач та залишити на деякий час (від 10 хв. до 4 год.) для набухання. Велика кількість гелеутворювачів вимагає попереднього просіювання та нагрівання для розчинення.

Флокуляція базується на додаванні при швидкому перемішуванні до розчину ВМС речовини (сіль тощо) у кількості, достатній для утворення осаду, але не для повного осадження. Застосовується для розчинів етилцелюлози та полістеролу в бензолі шляхом додавання петролейного ефіру. Додавання солей до гідрофобного розчину, гідрофільних колоїдів (желатин, камідь акації, білки) призводить до коагуляції, гелеутворення спостерігається зрідка. Гелі, отримані методом флокуляції, мають тиксотропну поведінку.

Гелева основа також може бути отримана *хімічною реакцією* між речовиною та розчинником. Наприклад, гель гідроксиду алюмінію отримують шляхом реакції у концентрованому водному розчині солі алюмінію та карбонату натрію.

Технологія більшості гелевих основ передбачає розчинення гелеутворювачів з подальшим гелеутворенням.

Для отримання гелю діючі речовини та інші водорозчинні компоненти (консерванти, барвники, ароматизатори) повільно або порційно додають до основи та перемішують кожен порцію до отримання однорідної маси. Після повного завантаження складників проводять гомогенізацію гелю протягом 1 години при увімкненій мішалці з одночасним вакуумуванням та проводять аналіз проміжного продукту (однорідність, колір, запах, рН, якісний та кількісний вміст тощо).

Технологічна схема промислового виробництва гелів наведена на рис. 4.9.



Рис. 4.9. Технологічна схема промислового виробництва гелів [джерело: 27]

Пластирі трансдермальні: характеристика, класифікація, особливості виготовлення

Пластирі трансдермальні (трансдермальні терапевтичні системи) – гнучкі фармацевтичні препарати різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр.

Пластирі трансдермальні зазвичай складаються з зовнішнього покривного шару, який утримує препарат, що містить діючу речовину (діючі речовини). З боку поверхні вивільнення препарату пластирі вкриті захисним шаром, який видаляють перед нанесенням пластиру на шкіру. Пластир трансдермальний, нанесений на висушену, чисту та неушкоджену шкіру, має щільно прилипати до шкіри за допомогою легкого натискання руки або пальців і може

відшаровуватися, не викликаючи помітного ушкодження шкіри або відділення препарату від зовнішнього покривного шару.

На сьогодні трансдермальні терапевтичні системи розділяють на такі, які базуються на пасивній доставці (пластирі трансдермальні) та такі, які базуються на мікроголках, електропорації, сонофорезі або інших фізичних методах.

Більшість ТТС доставляють ліки в шкіру з постійною швидкістю протягом певного інтервалу часу на основі дифузії. Розроблені наступні категорії трансдермальних пластирів:

- ✓ системи на основі напівпроникних мембран («Трансдерм-нітро-ТТС»);
- ✓ полідисперсні системи на основі адгезивів, які насичені АФІ («Франдол»);
- ✓ дисперсні системи на основі полімерних некогезійних матриць, які забезпечують задану швидкість дифузії і коригують вивільнення АФІ за рахунок створення в резервуарі градієнта їх концентрації («Нітро-Дур»);
- ✓ полідисперсні системи, в яких мікрорезервуари дисперговані у ліпофільному полімері («Нітродиск») та інші.

Тобто, пластирі трансдермальні можуть належати до трьох основних категорій: резервуар (керований мембраною), матрикс без мембрани, що контролює швидкість, і матрична система з мембраною, що контролює швидкість.

Зазвичай трансдермальні системи (рис. 4.10) складаються з 3 (с), 4 (b) або 5 (a) шарів: непроникна верхня мембрана backing, проникний шар з лікарською речовиною matrix / reservoir, мікропориста мембрана membrane, адгезивний шар adhesive (контакт зі шкірою), захисний шар liner.

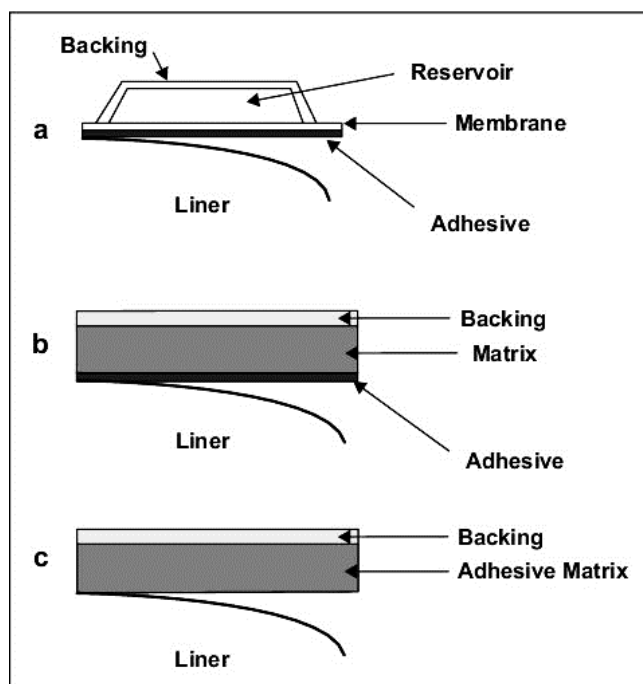


Рис. 4.10. Схематичне зображення типів трансдермальних пластирів [джерело: 19]

Зовнішній покривний шар або підложка (підкладка) непроникний для діючої речовини (речовин) і, зазвичай, для води. Підкладка призначена для утримування та захисту препарату від зовнішнього середовища, ряд джерел вказує, що саме цей шар надає пластиру властивості гнучкості. Цей шар може мати ті самі розміри, що і препарат, або бути більшим. В останньому разі частина зовнішнього покривного шару, що виходить за межі, вкрита самоклеючими адгезивними речовинами, що забезпечують прилипання пластиру до шкіри.

Зовнішній шар виготовляють з еластомерів (поліолефінових масел, поліестеру, поліетилену, полівініліденхлориду та поліуретану), непроникність забезпечують за рахунок додавання алюмінієвої фольги.

Адгезивні речовини можуть бути нанесені на всі частини мембрани або лише навколо краю мембрани на зовнішній покривний шар. Адгезивний (клеювий) шар може складатися із силікону, гуми полівінілацетату або поліізобутилену, залежно від бажаних властивостей адгезії до шкіри. Він може містити підсилювачі проникнення (розчинники, поверхнево-активні

речовини або різні хімічні речовини) для сприяння проникності шкіри шляхом зміни її структури.

Основа ТТС, яка застосовується для контролю вивільнення АФІ з лікарської форми, часто представлена різними групами полімерів: природні полімери (похідні целюлози, желатин, шелак, віск, смоли, хітозан та інші); синтетичні полімери (полівініловий спирт, полівінілхлорид, поліетилен, поліпропілен, поліакрилати, поліаміди, сечовина, полівінілпіролідон, поліметилметакрилат тощо); синтетичні еластomers (полібутадиєн, ізобутилен, нітрин, акрилонітрин, неопрен, бутилкаучук тощо). Полімерна основа може бути у вигляді одношарової або багатошарової твердої або м'якої матриці (склад і структура якої визначають характер дифузії діючої речовини у шкіру), м'якого резервуару, одна сторона якого є мембраною, що контролює вивільнення та дифузію діючої речовини із препарату. Розроблено трансдермальні системи, які поєднують резервуарні і матричні системи, в яких дисперсія мікрорезервуарів із суспендованими мікрочастками лікарських речовин включена до ліпофільного полімеру.

Захисний шар виготовляють з листа із пластикового або металевого матеріалу, часто – полімерної плівки. Його функцією є захист препарату під час зберігання. Під час видалення захисного покриття від пластиру не має відокремлюватися адгезив або препарат (матриця або резервуар).

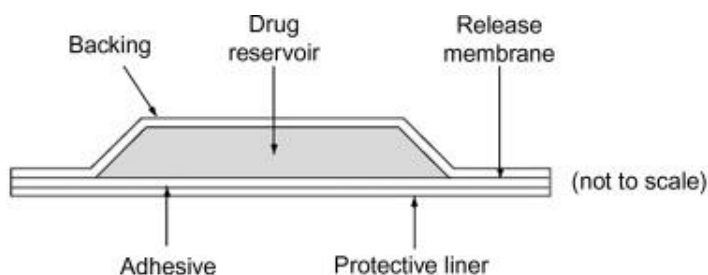


Рис. 4.11. Резервуарна трансдермальна система [джерело: 17]

Резервуарні системи (рис. 4.11) містять АФІ та допоміжні речовини у резервуарі для ліків і, зазвичай, містять шар адгезиву та мембрану, що контролює швидкість. Адгезивний шар може покривати усю поверхню вивільнення

препарату (суцільна адгезія) або створювати периметр навколо зони вивільнення (периферійна адгезія).

У *матричній трансдермальній системі* препарат вводиться в адгезивний полімер, з якого ліки трансдермально дифундують до системного кровотоку. Кількість ліків, що транспортуються, є функцією площі ТТС, нанесеної на шкіру, і кількості ліків у матриці. Матричні системи здебільшого тонші, ніж резервуарні системи, і можуть забезпечити більший комфорт і косметичне застосування. Одним з їх недоліків є складність формування, особливо для адгезивних систем, оскільки адгезив містить ліки та регулює і їх доставку, і прилипання до шкіри.

На сьогодні досліджується також *гібридний (мікрорезервуарний) пластир*, який відносять до матричних пластирів з кремнієвим резервуаром і мембраною, що модифікує швидкість.

Технологія пластирів трансдермальних залежить від того, до якої групи вони відносяться. На сьогоднішній час існує різноманітні методи приготування ліків з трансдермальною доставкою АФІ.

При *асиметричному мембранному методі* патч може бути виготовлений з термозварювальної поліефірної плівки з увігнутістю діаметром 1 см, яка використовується в якості підтримуючої мембрани. Лікарський засіб розподіляється в увігнуту мембрану, вкриту асиметричною мембраною, та проклеєну клеєм. Асиметричну мембрану виготовляють з використанням процесу сухої або вологої інверсії. Полімер розчиняють в суміші розчинника (циклогексану) та інших допоміжних речовин при 60°C з утворенням розчину полімеру. Розчин полімеру витримують при 40°C протягом 24 годин і наносять на скляну пластину до заданої товщини за допомогою ножа. Після цього плівку випарюють при 50°C протягом 30 секунд, скляну пластину негайно занурюють в коагуляційну ванну при температурі 25°C та після 10 хвилин занурення мембрану видаляють, висушують на повітрі в циркуляційній печі при 50°C протягом 12 годин.

При застосуванні *методу круглої тефлонової форми*, розраховану кількість лікарського засобу розчиняють в половині органічного розчинника з

полімером. Допоміжні речовини розчиняють в іншій половині органічного розчинника, а потім змішують та додають пластифікатор. Вміст перемішують протягом 12 год, виливають в круглу тефлонову форму. Форми розміщують на вирівняній поверхні і покривають перевернутою лійкою для контролю випаровування розчинника в моделі ламінарного витяжки зі швидкістю повітря 1/2 м/с. Розчиннику дають випаруватися протягом 24 годин. Перед оцінкою висушені плівки повинні зберігатися ще 24 години при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в ексікаторах, що містять силікагель.

При використанні *методу ртутного субстрату* ліки розчиняють у розчині полімеру разом з пластифікатором та перемішують протягом 10-15 хв до отримання однорідної дисперсії і виливають на рівну ртутну поверхню. Потім розчин накривають перевернутою лійкою для контролю випаровування розчинника.

Використовуючи *метод «ІРМ-мембрани»*, лікарський засіб диспергують у суміші води і пропіленгліколю, що містить карбомер 940 і перемішують протягом 12 годин у магнітній мішалці. Після додавання допоміжних речовин утворюється гелевий розчин, який включають до мембрани ІРМ.

Для приготування цільової трансдермальної терапевтичної системи в якості мембран EVAC для контролю швидкості можна використовувати 1% гель карбополу, поліетилен, сополімер етиленвінілацетату (EVAC). Якщо препарат не розчиняється у воді, для приготування гелю використовують пропіленгліколь. Ліки розчиняють у пропіленгліколі, додають смолу карбопол і нейтралізують за допомогою 5% розчину гідроксиду натрію. Препарат (у формі гелю) наносять на лист захисного шару. Мембрану, що регулює швидкість, поміщають зверху гелю, а край герметизують під дією тепла.

Система трансдермальної доставки ліків може утворювати нестабільні матриці, якщо доза перевищує 10 мг. У цьому разі підходящим є *метод клейової плівки* на алюмінієвій основі. В якості розчинника застосовують хлороформ. Ліки розчиняють у хлороформі, додають клейкий матеріал, наносять на алюмінієву підложку.

При виготовленні ТТС з використанням проліпосом необхідно отримати проліпосоми з використанням техніки осадження плівки. Проліпосоми готують з порошку манітолу. АФІ та лецитин розчиняють у суміші органічних розчинників та невеликою порцією вводять до маніту, видержують до повного висихання та додають другі аліквоти (0,5 мл) розчину. Колбу з проліпосомами вміщують у ліофілізатор, а потім проліпосоми поміщають у ексікатор на ніч, просіюють. Зібраний порошок вміщують у скляну пляшку і зберігають при температурі замерзання.

Існують також інші методи виготовлення трансдермальних терапевтичних систем.

Незважаючи на велику кількість досліджень про транскутанну доставку ліків, на даний час розроблено у вигляді трансдермальних пластирів менше 25 активних фармацевтичних інгредієнтів. Це пов'язано з необхідністю подолання шкірного бар'єру перед тим, як речовини потраплять до кровотоку. Успішне проникнення речовин зумовлюється їх коефіцієнтом розподілу (1-3), молекулярною масою (менше 1000 Дальтон, краще менше 500 Дальтон) та ефективністю препарату. Важливою є розчинність препарату у воді (бажана більше 1 мг/мл при дозі менше 1 мг/добу). Ряд джерел вказує на необхідність спорідненості як до ліпофільної, так і до гідрофільної фази, низької температури плавлення (менше 200°C, ряд джерел – менше 150°C), оскільки існує залежність між розчинністю та температурою плавлення, та стабільності при потраплянні на шкіру. Якщо брати біологічні властивості АФІ, то препарат повинен бути ефективним при дозі менше 50 мг в день, краще - менше 10 мг в день, мати короткий період напіврозпаду і не викликати подразнення та алергії, не повинен необоротно зв'язуватися в підшкірній клітковині та ін. Більшість схвалених для включення до ТТС лікарських речовин на сьогодні представлені ліпофільними препаратами, доза яких не перевищує 1 мг.

Номенклатура АФІ, що вводяться в ТТС, поступово розширюється. Фірмою «Алза» (США) розроблена ТТС для застосування при пародонтозі, що містить тетрациклін. Фірмою «Циба-Джейджи» розроблені ТТС з блокаторами

β-адренорецепторів (окспренололом, метопрололом), тривалість дії яких перевищує 24 год. Створені ТТС, що містять похідні бензодіазепіну (діазепам, медазепам, лоразепам та ін.). ТТС Дуроґесин (Бельгія) містить 0,1-2% фентанілу в 40% водному розчині етанолу, загущеному гідроксипропілцелюлозою. На ринку України зареєстровані пластирі трансдермальні «Вольтарен® Пластир 24 години» та «Олфен»(НПЗЗ), Дуроґезік®, Фентавера (у дозуваннях від 12 до 100 мкг/год), Фентаніл М Сандоз® (анальгетики), Евра®, Естрамон 50 (гормональні препарати). Також на фармацевтичному ринку присутні «Пластир знеболювальний Paramed трансдермальний», «Контратубекс пластир нічний інтенсивний», «Кучику ароматичний пластир при нежиті», «Кучику Охолоджуючий пластир від жару» «Аргетт пластир знеболюючий» та інші.

Фасування та маркування та особливості зберігання м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування

МЛЗ відпускають у металевих необоротно стискуваних тубах із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем або у скляних банках різної місткості з пластмасовими чи поліетиленовими кришками, що закручуються чи натягуються. Під кришку чи пробку підкладають картонні прокладки з двостороннім поліетиленовим покриттям. МЛЗ, що містять воду або інші леткі компоненти, зберігаються у повітронепроникних контейнерах. Стерильні препарати зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах із контролем першого розкриття.

Гелі часто містять значну кількість водної фази, тому потребують зберігання у повітронепроникних контейнерах. Якщо гелі не містять консервантів, слід забезпечити захист їх від мікробної контамінації. Часто гелі фасують у туби полімерні або алюмінієві з контролем першого розкриття. Емульгелі фасують в алюмінієві туби з мембраною або ущільнювачем та кришкою, що загвинчується. Туби повинні бути вкриті зсередини лаком.

Пластирі трансдермальні поміщають індивідуально в герметичні саше.

Зберігання МЛЗ здійснюється відповідно до вимог чинних нормативних документів та інструкції до препарату. Зазвичай прийнятною є температура зберігання не вище 25°C. Якщо необхідно, МЛЗ зберігають в прохолодному (12-15°C), захищеному від світла місці або в холодильнику (2-8°C). Не допускається заморожування. Пластирі трансдермальні зберігають переважно при кімнатній температурі.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
5. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

Основна

6. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ.вищ.навч.фармац.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий світ-2000, 2018. – 486 с.

7. Технологія ліків : [навч. посіб. для здобувачів вищ. освіти] / О. В. Мазулін [та ін.] ; рец.: І. М. Фуштей, Л. О. Омелянчик, Є. В. Гладух ; Запоріж. держ. мед. ун-т, Запоріж. мед. акад. післядиплом. освіти, Нац. фармац. ун-т. - 2-ге вид., доопрац. та допов. - Львів : Вид-во Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

Додаткова

8. Aswini K. Review on Emulgel a Novel Approach for Topical Drug Delivery System / K. Aswini, S. Praveen, K. Padmalatha // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 08 (06). – P. 160-166. DOI: 10.5281/zenodo.503580

9. Basic Fundamentals of Drug Delivery. 1St Edition. [Електронний ресурс] / Ed. by R. K. Tekade, 2019. – P. 449-471. – Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128179093/basic-fundamentals-of-drug-delivery>

10. Bigels: A unique class of materials for drug delivery applications / A. Shakeel, F. R. Lupi, D. Gabriele et al. // Soft Materials. – 2018. - Vol 16, Is. 2. – P. 77-93. DOI:10.1080/1539445x.2018.1424638

11. Bird D. Transdermal drug delivery and patches – An overview [Електронний ресурс] / D. Bird, N. M. Ravindra // Medical Devices & Sensors. – 2020. – Vol. 3, Is. 6. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>

12. Chappel E. Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems/ E. Chappel. 1st ed. - Academic Press, 2020. – 678 P. DOI 10.1016/C2018-0-04221-8

13. Choudhary N. Transdermal drug delivery system: A review / N. Choudhary, A. = P. Singh, A. P. Singh // Indian J Pharm Pharmacol. – 2021. – № 8(1). – P. 5-9.

14. Dermatological preparations for the tropics. A formulary of dermatological preparations and background information on choices, production and dispensing [Електронний ресурс] / P. Bakker, H. Woerdenbag, V. Gooskens et al. - Groningen : s.n., 2012. – Режим доступу: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/14698802/Dermpreps.pdf>

15. Design, Preparation, and Characterization of Effective Dermal and Transdermal Lipid Nanoparticles: A Review [Електронний ресурс] / D. Khater, H. Nsairat,

F. Odeh et al. // *Cosmetics*. – 2021- Vol. 8, Is. 39. – Режим доступа: <https://bit.ly/3c9GkJ6>

16. Emulgel: A Boon for Enhanced Topical Drug Delivery / N. R. Charyulu, P. Joshi, A. Dubey, A. Shetty // *Journal of Young Pharmacists*. – 2021. – Vol. 13, Is.1. – P. 76-79. DOI: 10.5530/jyp.2021.13.17

17. Ita K. *Transdermal Drug Delivery: Concepts and Application*/ K. Ita. - Academic Press, 2020. – 324 P. DOI 10.1016/C2019-0-04840-6

18. Koshani R. Natural Emulgel from Dialdehyde Cellulose for Lipophilic Drug Delivery / R. Koshani, M. Tavakolian, T. G. M. van de Ven // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2021. – Vol. 9, Is.12. – P. 4487-4497 DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c08692

19. Modi N. *Rheology-A pre-formulation tool for evaluating mechanical and thermal properties of transdermal formulations: Thesis for: Doctor Of Philosophy with Specialization in Pharmaceutics: 07.05.2015*. – New York: Long Island University, The Brooklyn Center, 2017. – 134 p.

20. Patil P. B. A Review on Topical Gels as Drug Delivery System / P. B. Patil, S. K. Datir, R. B. Saudagar // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 9, Is. 3-s. – P. 989-994. DOI: 0.22270/jddt.v9i3-s.2930

21. Prasada N S. A Review on Emulgel / S. Prasada N, S. K. Mutta // *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. – 2021. – Vol. 9, Is. 4. – P. 147-150. DOI: 10.2227/aiprd.v9i41007

22. Review on: Novel Approach in Pharmaceutical Gel / A. Soni, A. Chaudhary, S. Singla, S. Goyal // *Journal of Pharma Research*. – 2019. – Vol. 8, Is. 6. – P. 429-435.

23. Sreevidya V.S. An Overview on Emulgel / V. S. Sreevidya // *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. – 2019. – Vol. 19, Is. 1. – P. 92-97.

24. Surber C. *Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin* / C. Surber, N. Dragicevic, J. Kottner // *Current Problems in Dermatology*. – 2018. – Vol. 54. – P. 183-200. DOI:10.1159/000489532

25. Tanwar H. Transdermal Drug Delivery System: A Review [Електронний ресурс] / H. Tanwar, R. Sachdeva // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2016. - №7(6). – Режим доступу: <https://ijpsr.com/bft-article/transdermal-drug-delivery-system-a-review/> DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2274-90
26. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. Посіб. Для студентів вищ. фармацевт. 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.
27. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинюк, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус та ін. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.
28. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.]; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ ; Оригінал, 2017. – 552 с.