

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТА ПРОМИСЛОВОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

Ж. М. Полова, Т. А. Буткевич, Т. С. Негода

**ОСНОВИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти
напряму підготовки (спеціальності) 226 «Фармація, промислова
фармація»

Київ
2024

УДК 615.451.16:615.451.2:615.453.6:615.456:615.454.1:615.457

Затверджено на засіданні Циклової методичної комісії зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та рекомендовано до видання (протокол № 7 від «13» березня 2024 р.)

Рекомендовано Вченою радою Національного медичного університету імені О. О. Богомольця до видання як навчальний посібник для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти напрямку підготовки (спеціальності) 226 «Фармація, промислова фармація» (протокол № 9 від «28» березня 2024 р.)

Автори:

Ж. М. Полова, Т. А. Буткевич, Т. С. Негода

Рецензенти:

Білоус Світлана Богданівна – д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри технології ліків і біофармації Львівського медичного університету імені Данила Галицького

Гала Лілія Олексіївна – д.фарм.н., професор, професорка кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Основи промислового виробництва лікарських засобів: навчальний посібник для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти напрямку підготовки (спеціальності) 226 «Фармація, промислова фармація» / Ж. М. Полова, Т. А. Буткевич, Т. С. Негода. – Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2024. 124 с.

Навчальний посібник «Основи промислового виробництва лікарських засобів» складено відповідно до тематичного плану та програми підготовки магістрів фармації на фармацевтичному факультеті у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця, робочої програми навчальної дисципліни «Технологія ліків». У посібнику надано інформацію щодо сучасного стану промислового виробництва лікарських засобів в умовах фармацевтичних підприємств, методів одержання різних видів лікарських форм, використовуваного обладнання на окремих стадіях технологічного процесу, контролю якості готових препаратів. Навчальний посібник містить сучасні визначення, класифікацію, короткі теоретичні відомості кожної теми, а також постадійний опис технології виробництва окремих лікарських форм із стислою характеристикою процесу та вказаним технологічним обладнанням.

УДК 615.451.16:615.451.2:615.453.6:615.456:615.454.1:615.457

©Полова Ж. М., Буткевич Т. А., Негода Т. С., 2024.

©Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 2024.

ЗМІСТ

ВСТУП	7
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	7
Тема 1 ЕКСТРАКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ	8
1.1. Екстрагенти, які застосовуються під час виробництва екстракційних препаратів	8
1.2. Теоретичні основи процесу екстрагування	9
1.3. Виробництво настоек	10
1.4. Виробництво екстрактів	15
1.5. Виробництво максимально очищених препаратів. Виробництво препаратів біогенних стимуляторів, соків свіжої рослинної сировини	28
Тема 2 РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	32
2.1. Визначення рідких лікарських засобів для орального застосування	32
2.2. Розчинники для приготування рідких лікарських засобів для орального застосування	33
2.3. Виробництво рідких лікарських засобів для орального застосування	34
Тема 3 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	38
3.1. Визначення лікарських засобів для парентерального застосування, їхня класифікація	38
3.2. Вимоги до виробництва стерильної продукції за принципами належної виробничої практики	39
3.3. Вимоги до первинної упаковки лікарських засобів для парентерального застосування	40
3.4. Підготовка контейнерів та герметизуючих засобів	43

3.5.	Виробництво лікарських засобів для парентерального застосування	45
3.6.	Класифікація інфузійних лікарських засобів	50
Тема 4.	ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	52
4.1.	Визначення офтальмологічних лікарських засобів, їхня класифікація	52
4.2.	Перспективні способи доставки офтальмологічних лікарських засобів	53
Тема 5	ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ: ТАБЛЕТОК, КАПСУЛ І МІКРОКАПСУЛ	58
5.1.	Властивості порошкоподібних активних інгредієнтів	58
5.2.	Допоміжні речовини у виробництві твердих лікарських форм	59
5.3.	Визначення таблеток як лікарської форми, їхня класифікація	63
5.4.	Виробництво таблеток методом прямого пресування	63
5.5.	Виробництво таблеток методом пресування з попередньою грануляцією матеріалу	66
5.6.	Покриття таблеток оболонками	72
5.7.	Виробництво капсул	73
5.8.	Основні характеристики мікрокапсул	83
5.9.	Фармако-технологічні випробування твердих лікарських форм	86
Тема 6	ВИРОБНИЦТВО М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ	94
6.1.	Класифікація м'яких лікарських засобів для наскірного застосування	94
6.2.	Допоміжні речовини у виробництві м'яких лікарських засобів для наскірного застосування	95
6.3.	Класифікація основ м'яких лікарських засобів для	

	нашкірного застосування	97
6.4.	Виробництво м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування	99
Тема 7	ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ	102
7.1.	Характеристика, класифікація і основи промислового виробництва пластирів	102
Тема 8	ОСНОВИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ТА ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.	105
8.1.	Визначення лікарських засобів для ректального та вагінального застосування, їхня класифікація	105
8.2.	Основи для супозиторіїв та песаріїв	108
8.3.	Виробництво супозиторіїв та песаріїв	109
8.4.	Фармако-технологічні випробування лікарських засобів для ректального та вагінального застосування	113
Тема 9	ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ	115
9.1.	Визначення лікарських засобів, що знаходяться під тиском	115
9.2.	Класифікація пропелентів	116
9.3.	Аерозольні контейнери. Типи аерозольних сис	117
9.4.	Виробництво лікарських засобів, що знаходяться під тиском	118
	ЛІТЕРАТУРА	122

ВСТУП

Навчальний посібник «Основи промислового виробництва лікарських засобів» складено відповідно до тематичного плану робочої програми навчальної дисципліни «Технологія ліків» у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця.

У посібнику надано інформацію щодо сучасного стану промислового виробництва лікарських засобів в умовах фармацевтичних підприємств, методів одержання різних видів лікарських форм, використовуваного обладнання на окремих стадіях технологічного процесу, контролю якості готових препаратів, засвоєння якої є необхідним під час вивчення дисципліни «Технологія ліків». Навчальний посібник містить сучасні визначення, класифікацію, короткі теоретичні відомості кожної теми, а також постадійний опис технології виробництва окремих лікарських форм із стислою характеристикою процесу та вказаним технологічним обладнанням.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	–	активний (-ні) фармацевтичний (-ні) інгредієнт (-ти)
АФЦ	–	ацетилфталілцелюлоза
БАР	–	біологічно активна (-ні) речовина (-ни)
ВМС	–	високо молекулярна (-ні) сполука (-ки)
ГПМЦ	–	гідроксипропілметилцелюлоза
ГПЦ	–	гідроксипропілцелюлоза
ДФУ	–	Державна фармакопея України
ЕЦ	–	етилцелюлоза
КМЦ	–	карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	–	лікарський (-кі) засіб (-би)
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
МКЦ	–	мікрокристалічна целюлоза
МЦ	–	метилцелюлоза
ПВП	–	полівінілпіролідон
ПВС	–	полівініловий спирт
ПЕО	–	поліетиленоксид (-ди)
EPh	–	European Pharmacopoeia (Європейська фармакопея (англ.))
FDA	–	Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів (англ.))
GMP	–	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика (англ.))

Тема 1. ЕКСТРАКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ

1.1. Екстрагенти, які застосовуються під час виробництва екстракційних препаратів

Екстрагент підбирається відповідно до природи біологічно активних речовин (БАР) у лікарській рослинній сировині (ЛРС) або тваринному матеріалі, залежить від ступеня їхньої гідрофільності:

1. Гідрофільні речовини – антибіотики, солі алкалоїдів, антраглікозиди, дубильні речовини, фенольні сполуки, водорозчинні вітаміни та ін. – добре розчинні в *полярних розчинниках*:

- вода очищена, вода для приготування екстрактів;
- гліцерин;
- метанол;
- зріджений аміак.

2. Гідрофобні речовини – ефірні олії, смоли, жирні олії, флавоноїди, хлорофіл, жиророзчинні вітаміни – добре розчинні у *неполярних розчинниках*:

- кислота оцтова;
- хлороформ;
- етер етиловий, етер діетиловий;
- дихлоретан;
- олії рослинні;
- зріджений карбону діоксид.

3. Речовини змішаної групи – кумарини, основи алкалоїдів, терпеноїдні сапоніни, аглікони глікозидів та ін. – розчинні в *малополярних розчинниках*:

- етанол;
- ацетон;
- пропанол, бутанол.

Екстрагент повинен володіти:

- вибірковістю (максимально розчиняти БАР, і мінімально – баластові речовини);
- високою змочувальною здатністю;
- здатністю перешкоджати розвитку мікроорганізмів у витягу;
- леткістю, низькою температурою кипіння;
- низькою в'язкістю;
- мінімальною токсичністю й вогнебезпечністю;
- відповідати вимогам відповідних монографій Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0,
- бути хімічно чистим;
- бути доступним за вартістю.

1.2. Теоретичні основи процесу екстрагування

Екстрагування ЛРС та тваринного матеріалу – складний масообмінний процес, який визначається основними законами масо передачі та складається з кількох окремих стадій: дифузії, осмосу, діалізу; десорбції та розчинення речовин.

Стадії процесу екстрагування:

1. Проникнення екстрагенту всередину рослинного (тваринного) матеріалу по макро- і мікротріщинах, міжклітинних ходах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші порожнечі в сировині.

2. Змочування екстрагентом БАР, що знаходяться всередині клітин – залежить від їхньої спорідненості: розчинні в екстрагенті речовини розчиняються; необмежено набухаючи високомолекулярні сполуки (ВМС) набрякають і пептизуються, обмежено набухаючи ВМС – набрякають і формують гелеву структуру. Усередині клітини утворюється концентрований розчин розчинених в екстрагенті речовин.

3. Молекулярне перенесення розчинених речовин в екстрагент, який знаходиться в міжклітинному просторі, надалі – в екстрагент, який заповнює макро- і мікротріщини матеріалу, і наостанок – в екстрагент, що омиває шматочки сировини.

1.3. Виробництво настоек

Настойки (tinctures (англ.), tincturae (лат.)) – це рідкі лікарські засоби (ЛЗ), які звичайно виготовляють, використовуючи 1 частину ЛРС або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагенту, або 1 частину ЛРС або тваринного матеріалу та 5 частин екстрагенту (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1017, European Pharmacopoeia (EPH) 10.0, Vol. 1, P. 867).

Екстрагентом є етанол у концентрації від 40 до 96 %.

Настойки бувають:

- прості – з одного виду сировини (матеріалу);
- складні – з різних видів сировини (наприклад: настойки «Кардіофіт», «Просталад», «Простафіт», «Равісол», «Скріпта», «Угрин», «Фітодент», «Фітосед», «Хеліскан»).

Готують настойки у співвідношенні:

- 1:5 – з несильнодіючої рослинної сировини, тваринного матеріалу;
- 1:10 – із сильнодіючої рослинної сировини, а також, настойки арніки, глоду, нагідок, женьшеню (винятки);
- 1:20 – настойка м'яти;
- 1:2 – настойка софори японської.

Одержання настойок

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог Good Manufacturing Practice (GMP) (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка сировини (матеріалу): <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Згідно вимог нормативної документації рослинний матеріал, залучений у процес екстрагування, повинен мати певний ступінь здрібнення, що залежить від хімічного складу БАР, їхньої локалізації, властивостей обраного екстрагенту, методу екстрагування.	Ваги Траворізка, коренерізка, січкаря Вібросито
Підготовка екстрагенту	Необхідну кількість екстрагенту (V) визначають за формулою: $V = V_1 + m * K$, де: V ₁ – об'єм готового продукту, л або мл; m – кількість сировини, кг або г; K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який зазвичай для трави, листя складає 2-3; для кори, коріння, кореневищ 1,3-1,5.	Мірник
Екстрагування	<u>Мацерація (класичний варіант)</u> Подрібнений матеріал із визначеною кількістю екстрагенту завантажують у	Мацераційний бак

	<p>мацераційний бак, настоюють за температури 15-20°C, періодично перемішуючи, протягом 7 діб. Витяг зливають, залишок матеріалу віджимають, промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають, витяги об'єднують. Об'єднані витяги відстоюють і доводять екстрагентом до необхідного об'єму.</p> <p>Нині класична мацерація застосовується тільки у поодиноких випадках.</p> <p>Впроваджено нові різновиди мацерації з динамізацією усіх видів дифузії (<u>мацерація з використанням турбоекстракції, циркуляції екстрагенту, ультразвуку, дробова мацерація</u>).</p>	
	<p><u>Перколяція</u> є процесом проціджування екстрагенту через рослинний матеріал з метою екстрагування розчинних у ньому БАР.</p> <p>Процес включає 3 послідовних стадії:</p> <ul style="list-style-type: none"> - замочування матеріалу, - настоювання, - власне перколяцію. <p>Замочування матеріалу здійснюється поза перколятором, у мацераційних баках, або інших підхожих ємностях. Сировину заливають екстрагентом у співвідношенні 1:0,5 або 1:1 по відношенню до</p>	<p>Мацераційний бак Перколятор Збірник</p>

	<p>її маси. Замочування триває 4-5 год.</p> <p>Для настоювання набряклу сировину завантажують у перколятор на сітчасте дно, накривають фільтруючим матеріалом, притискають перфорованим диском, заливають екстрагентом до утворення «дзеркала» (30-40 мм над поверхнею матеріалу). Настоювання триває 24 або 48 год.</p> <p>Власне перколяцією є проходження екстрагенту через сировину та збір витягу – перколяту.</p>	
	<p><u>Розчинення густих та сухих екстрактів</u> (наприклад, настойка горіха блювотного).</p>	Реактор
Очищення	<p>Очищення проводять відстоюванням за температури не вище 10 °С (не менше 2 діб) до утворення прозорої рідини. Надалі витяги фільтрують.</p>	Відстійник Друк-фільтр, центрифуга, фільтрпрес
Підготовка первинного пакування:	<p>Флакони, пробки та кришки підлягають зовнішньому і внутрішньому миттю із використання мийних засобів, дозволених до застосування відповідною нормативною документацією, сушінню.</p>	Машина для миття
Фасування, маркування, пакування	<p>На автоматичній лінії здійснюється наповнення флаконів, їхня закупорка, маркування, пакування, комплектування.</p>	Автоматична лінія фасування

<p>Одержання готового продукту</p>	<p>Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: ідентифікація та кількісне визначення БАР (використовуючи підхожі методи), мікробіологічна чистота (5.1.4 або 5.1.8), важкі метали (2.4.27), афлотоксини (2.8.18), залишкові кількості пестицидів (2.8.13), сухий залишок (2.8.16), відносна густина (2.2.5), вміст етанолу (2.9.10), вміст метанолу та 2-пропанолу (2.9.11).</p>	
------------------------------------	---	--

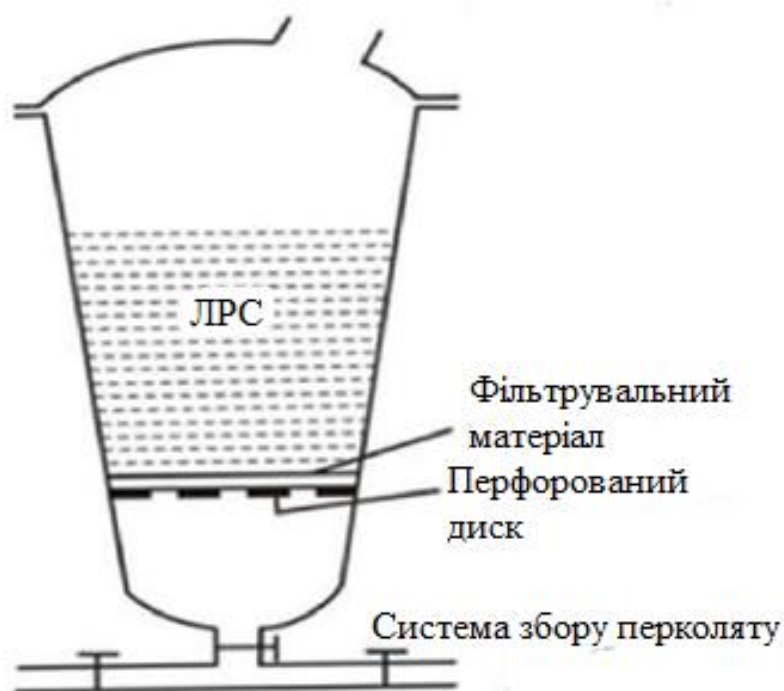


Рис. 1. Перколятор

1.4. Виробництво екстрактів

Екстракти (herbal drug extracts (англ.), plantarum medicinalium extracta (лат.)) – ЛЗ рідкої (рідкі екстракти), м'якої (густі екстракти та смоли) або твердої (сухі екстракти) консистенції, одержані з ЛРС або тваринного матеріалу, які звичайно висушені (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1015, EPh 10.0, Vol. 1, P. 865).

Рідкі екстракти (liquid extraction preparations (англ.), praeparationes fluidae ab extractione / extracta fluida (лат.)) – рідкі ЛЗ, в яких, звичайно, 1 частина за масою або за об'ємом еквівалентна 1 частині за масою вихідної висушеної ЛРС або тваринного матеріалу (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1017, EPh10.0, Vol. 1, P. 867).

Екстрагентом є етанол у концентрації від 20 до 70 %, та вода очищена / вода для приготування екстрактів.

Одержання рідких екстрактів

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка сировини (матеріалу): <ul style="list-style-type: none">• відважування• подрібнення• просіювання	Згідно вимог нормативної документації рослинний матеріал, залучений у процес екстрагування, повинен мати певний ступінь здрібнення, що залежить від хімічного складу БАР, їхньої локалізації, властивостей обраного	Ваги Траворізка, коренерізка, січкаря Вібросито

	екстрагенту, методом екстрагування.	
Підготовка екстрагенту	<p>Необхідну кількість екстрагенту (V) визначають за формулою:</p> $V = n * V_1 + m * K, \text{ де:}$ <p>n – кількість об'ємів екстрагенту, необхідного для повного виснаження матеріалу (звичайно потрібно від 5 до 10 об'ємів); V₁ – об'єм готового продукту, л (кг) або мл (г); m – кількість сировини, кг або г; K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який зазвичай для трави, листя складає 2-3; для кори, коріння, кореневищ 1,3-1,5.</p>	Мірник
Екстрагування	<p><u>Перколяція</u> є процесом проціджування екстрагенту через рослинний матеріал з метою екстрагування розчинних у ньому БАР.</p> <p>Процес включає 3 послідовних стадії:</p> <ul style="list-style-type: none"> - замочування матеріалу, - настоювання, - власне перколяцію. <p>Замочування матеріалу здійснюється поза перколятором, у мацераційних баках, або інших підхожих ємностях. Сировину заливають екстрагентом у співвідношенні 1:0,5 або 1:1 по відношенню до її маси. Замочування триває 4-5</p>	Мацераційний бак Перколятор Збірник Вакуум-випарювальний апарат

	<p>год. Для настоювання набряклу сировину завантажують у перколятор на сітчасте дно, накривають фільтруючим матеріалом, притискають перфорованим диском, заливають екстрагентом до утворення «дзеркала» (30-40 мм над поверхнею матеріалу). Настоювання триває 24 або 48 год.</p> <p>Власне перколяцією є проходження екстрагенту через сировину та збір витягу – перколяту. Перколят розділяють на 2 частини: 1 порцію (85 % від маси матеріалу) збирають у збірник. Виснажену сировину продовжують промивати екстрагентом, отримують «відпуск» (слабкий витяг БАР), який упарюють за температури 50-60 °С до 15 % від маси матеріалу. Витяги об'єднують.</p>	
	<p><u>Реперколяція</u> Процес являє собою повторну та багаторазову перколяцію, що здійснюється у батареї перколяторів (від 3 до 10). При цьому витяг з одного перколятора використовується для екстрагування сировини (матеріалу) в наступному. Різновиди реперколяції: Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини із закінченим циклом / із</p>	<p>Батарея перколяторів</p>

	незакінченим циклом, реперколяція за методом Босіна, реперколяція Чулкова, реперколяція за фармакопеями США та Німеччини (з розподілом сировини на нерівні частини), реперколяція з циркуляційним перемішуванням.	
	<u>Дробова мацерація (ремацерація)</u>	Мацераційний бак
	<u>Протитечійне екстрагування</u> Метод полягає у протитечійному принципі подачі сировини та екстрагенту з їхнім безперервним переміщенням назустріч одне одному.	Шнековий горизонтальний екстрактор Шнековий вертикальний екстрактор Дисковий екстрактор Пружинно-лопатевий екстрактор
Очищення	Очищення проводять відстоюванням за температури не вище 10 °С (не менше 2 діб) до утворення прозорої рідини. Надалі витяги фільтрують.	Відстійник Друк-фільтр, центрифуга, фільтрпрес
Підготовка первинного пакування: <ul style="list-style-type: none"> • миття флаконів та закупорювальних засобів • сушка 	Флакони, пробки та кришки підлягають зовнішньому і внутрішньому миттю із використання мийних засобів, дозволених до застосування відповідною нормативною документацією, сушінню.	Машина для миття
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється наповнення флаконів, їхня закупорка, маркування, пакування, комплектування.	Автоматична лінія фасування
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється	

	<p>відповідно вимог ДФУ 2.0: ідентифікація та кількісне визначення БАР (використовуючи підхожі методи), мікробіологічна чистота (5.1.4 або 5.1.8), важкі метали (2.4.27), афлотоксини (2.8.18), залишкові кількості пестицидів (2.8.13), сухий залишок (2.8.16), відносна густина (2.2.5), вміст етанолу (2.9.10), вміст метанолу та 2-пропанолу (2.9.11).</p>	
--	--	--

Густі екстракти (soft extracts (англ.), extracta spissa (лат.)) – м'які ЛЗ, одержані шляхом упарювання або часткового упарювання використововуваного екстрагента (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1018, ЕPh 10.0, Vol. 1, Р. 867).

Густі екстракти не є готовими ЛЗ, зареєстровані на ринку України як моно субстанції, так і комбіновані (густий екстракт моркви дикої плодів і нагідок квітів, густі екстракти Седавіт®, Уролесан, Фітоекстракт, Фітоекстракт (з консервантом), Неофлазід, Протойл, екстракт складний заспокійливий).

Екстрагентами є вода очищена / вода для приготування екстрактів (артишоку густий екстракт), етанол 20 % (густий екстракт беладони), етанол 30 % (екстракт складний заспокійливий), етанол 35 % (Седавіт® екстракт густий), етанол 40 % (густий екстракт валеріани), етанол 45 % (Фітоекстракт густий екстракт), етанол 70 % (густі екстракти глоду плодів, трави деревію, квіток нагідок, собачої кропиви трави), 93 % (екстракти густі валеріани коренів, м'яти перцевої листя, Хлорофіліпту), 96 % етанол (густий екстракт листя евкаліпту прутовидного, Уролесан, Неофлазід, Протойл).

У літературі також наявні відомості щодо використання водних розчинів амоніаку (густий екстракт солодки кореня), хлороформної води (густий екстракт полину), етеру діетилового, дихлоретану або тетрахлорометану (густий екстракт папороті чоловічої).

Одержання густих екстрактів

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка сировини (матеріалу): <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Згідно вимог нормативної документації рослинний матеріал, залучений у процес екстрагування, повинен мати певний ступінь здрібнення, що залежить від хімічного складу БАР, їхньої локалізації, властивостей обраного екстрагенту, методу екстрагування.	Ваги Траворізка, коренерізка, січкаря Вібросито
Підготовка екстрагенту	Необхідну кількість екстрагенту (V) визначають за формулою (у разі використання методу перколяції): $V = n * V_1 + m * K,$ де: n – кількість об'ємів екстрагенту, необхідного для повного виснаження матеріалу (звичайно потрібно від 5 до 10 об'ємів); V ₁ – об'єм готового продукту, л (кг) або мл (г); m – кількість сировини, кг або г; K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який зазвичай для трави, листя складає 2-3; для кори, коріння,	Мірник

	кореневищ 1,3-1,5.	
Екстрагування	<u>Перколяція</u> (проводиться аналогічно перколяції рідких екстрактів)	Мацераційний бак Перколятор Збірник Вакуум-випарювальний апарат
	<u>Реперколяція</u>	Батарея перколяторів
	<u>Дробова мацерація (ремацерація)</u>	Мацераційний бак
	<u>Протитечійне екстрагування</u>	Шнековий горизонтальний екстрактор Шнековий вертикальний екстрактор Дисковий екстрактор Пружинно-лопатевий екстрактор
	<u>Циркуляційне екстрагування</u> Метод полягає у багаторазовому проходженні однієї і тієї ж порції легколеткого екстрагенту крізь сировину (матеріал).	Циркуляційна установка типу Сосклета
Очищення	Для водних витягів: <ul style="list-style-type: none"> • відстоювання з подальшим фільтруванням • теплова денатурація, відстоювання з подальшим фільтруванням • адсорбція (як адсорбенти використовують суспензії тальку, каоліну, бентоніту (адсорбують пігменти, смоли)), фільтрування • дегідратація (при додаванні 95-96 % етанолу в осад випадають ВМС, колоїди, білки), фільтрування • висолювання (додавання 	Відстійник Друк-фільтр, центрифуга, фільтрпрес

	<p>солей сильних електролітів), фільтрування</p> <ul style="list-style-type: none"> • осадження солями важких металів, фільтрування • створення ізоелектричної точки, фільтрування • ферментація, фільтрування • діаліз, електродіаліз <p>Для спиртових та хлороформних витягів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • заміна розчинника, фільтрування 	
Згущення витягу	<p>Випарюють під вакуумом за температури 50-60 °С. Етанольні витяги, а також ті, що очищували методом дегідратації упарюють після відгонки етанолу (без вакууму)</p>	<p>Роторний прямотечійний апарат (випарювання може проходити під тиском та під вакуумом) Циркуляційний вакуум-випарювальний апарат фірми «Сімакс» (випарювання може проходити під тиском та під вакуумом) Пінний випарник (для водних витягів)</p>
<p>Підготовка первинного пакування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • миття флаконів та закупорювальних засобів • сушка 	<p>Флакони, пробки та кришки підлягають зовнішньому і внутрішньому миттю із використання мийних засобів, дозволених до застосування відповідною нормативною документацією, сушінню.</p>	<p>Машина для миття</p>
Фасування, маркування, пакування	<p>На автоматичній лінії здійснюється наповнення флаконів, їхня закупорка, маркування, пакування, комплектування.</p>	<p>Автоматична лінія фасування</p>
Одержання готового продукту	<p>Контроль якості готового продукту здійснюється</p>	

	<p>відповідно вимог ДФУ 2.0: ідентифікація та кількісне визначення БАР (використовуючи підхожі методи), мікробіологічна чистота (5.1.4 або 5.1.8), важкі метали (2.4.27), афлотоксини (2.8.18), залишкові кількості пестицидів (2.8.13), сухий залишок (2.8.16), розчинники (5.4).</p>	
--	--	--

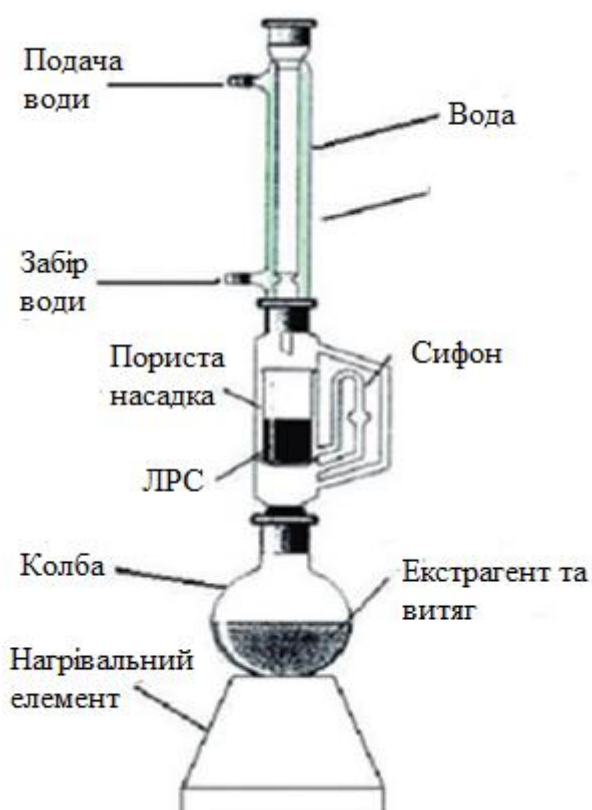


Рис. 2. Циркуляційна установка типу Сосклета

Сухі екстракти (dry extracts (англ.), extracta sicca (лат.)) – тверді ЛЗ, одержані видаленням використовуваного розчинника (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1018, ЕРh10.0, Vol. 1, Р. 868).

Для сухих екстрактів є регламентованою втрата в масі при висушуванні або вміст води – не більше 5 %.

Сухі екстракти є субстанціями для виробництва різних лікарських форм.

Екстрагентами є вода очищена / вода для приготування екстрактів (сухі екстракти алтеї трави, алтеї кореня, солодки кореня, меліси листя, м'яти перцевої листя, валеріани коренів), вода для ін'єкцій (алоє екстракт сухий), етанол 11 % (сухий екстракт коренів пеларгонії очиткової), етанол 30 % (сухий екстракт плюща звичайного листя), етанол 50 % (сухі екстракти цмину піщаного квітів, хвоща польового, гінкго, звіробою, глоду листя та квіток), етанол 60 % (каштану насіння екстракт сухий), етанол 70 % (екстракти сухі красавки, меліси листя), суміш води та водного розчину амоніаку (солодки кореня екстракт сухий), метанол 30 % (меліси листя екстракт сухий).

Одержання сухих екстрактів

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка сировини (матеріалу): <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Згідно вимог нормативної документації рослинний матеріал, залучений у процес екстрагування, повинен мати певний ступінь здрібнення, що залежить від хімічного складу БАР, їхньої локалізації, властивостей обраного екстрагенту, методу екстрагування.	Ваги Траворізка, коренерізка, січкаря Вібросито
Підготовка екстрагенту	Необхідну кількість екстрагенту (V) визначають за формулою (у разі використання методу перколяції): $V = n * V_1 + m * K, \text{ де:}$	Мірник

	<p>n – кількість об'ємів екстрагенту, необхідного для повного виснаження матеріалу (звичайно потрібно від 5 до 10 об'ємів);</p> <p>V_1 – об'єм готового продукту, л (кг) або мл (г);</p> <p>m – кількість сировини, кг або г;</p> <p>K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який зазвичай для трави, листя складає 2-3; для кори, коріння, кореневищ 1,3-1,5.</p>	
Екстрагування	<u>Перколяція</u> (проводиться аналогічно перколяції рідких екстрактів)	Мацераційний бак Перколятор Збірник Вакуум-випарювальний апарат
	<u>Реперколяція</u>	Батарея перколяторів
	<u>Дробова мацерація</u> (ремацерація)	Мацераційний бак
	<u>Протитечійне екстрагування</u>	Шнековий горизонтальний екстрактор Шнековий вертикальний екстрактор Дисковий екстрактор Пружинно-лопатевий екстрактор
	<u>Циркуляційне екстрагування</u> Метод полягає у багаторазовому проходженні однієї і тієї ж порції легколеткого екстрагенту крізь сировину (матеріал).	Циркуляційна установка типу Сокслета
Очищення	Для водних витягів: • відстоювання з подальшим фільтруванням	Відстійник Друк-фільтр, центрифуга, фільтрпрес

	<ul style="list-style-type: none"> • теплова денатурація, відстоювання з подальшим фільтруванням • адсорбція (як адсорбенти використовують суспензії тальку, каоліну, бентоніту (адсорбують пігменти, смоли)), фільтрування • дегідратація (при додаванні 95-96 % етанолу в осад випадають ВМС, колоїди, білки), фільтрування • висолювання (додавання солей сильних електролітів), фільтрування • осадження солями важких металів, фільтрування • створення ізоелектричної точки, фільтрування • ферментація, фільтрування • діаліз, електродіаліз <p>Для спиртових та хлороформних витягів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • заміна розчинника, фільтрування 	
Згущення витягу	<p>Випарюють під вакуумом за температури 50-60 °С. Етанольні витяги, а також ті, що очищували методом дегідратації упарюють після відгонки етанолу (без вакууму)</p>	<p>Роторний прямотечійний апарат (випарювання може проходити під тиском та під вакуумом)</p> <p>Циркуляційний вакуум-випарювальний апарат фірми «Сімакс» (випарювання може проходити під тиском та під вакуумом)</p> <p>Пінний випарник (для водних витягів)</p>
Висушування	Процес може здійснюватися за	Розпилювальна сушарка

<p>витагу</p>	<p>двома схемами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • без попереднього згущення витагу • із попереднім згущенням витагу 	<p>Барабанні (вальцеві) вакуум-сушарки Аерофонтанна сушарка Сублімаційна сушарка</p> <p>Вакуум-сушильна полична шафа</p>
<p>Підготовка первинного пакування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • миття флаконів та закупорювальних засобів • сушка 	<p>Флакони, пробки та кришки підлягають зовнішньому і внутрішньому миттю із використання мийних засобів, дозволених до застосування відповідною нормативною документацією, сушінню.</p>	<p>Машина для миття</p>
<p>Фасування, маркування, пакування</p>	<p>На автоматичній лінії здійснюється наповнення флаконів, їхня закупорка, маркування, пакування, комплектування.</p>	<p>Автоматична лінія фасування</p>
<p>Одержання готового продукту</p>	<p>Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: ідентифікація та кількісне визначення БАР (використовуючи підхожі методи), мікробіологічна чистота (5.1.4 або 5.1.8), вода (2.2.13), втрата в масі при висушуванні (2.8.17), розчинники (5.4).</p>	

1.5. Виробництво максимально очищених препаратів. Виробництво препаратів біогенних стимуляторів, соків свіжої рослинної сировини

Новогаленові, або *максимально очищені препарати* – група фітопрепаратів, які є максимально очищеними від баластових речовин та містять БАР у їхньому нативному стані.

На відміну від галенових препаратів (настойок, екстрактів), які проходять тільки первинне очищення, новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми чистих БАР, що за фармакологічною дією будуть наближеними до хімічно чистих сполук.

Технологія новогаленових препаратів характеризується різко вираженим індивідуальним підходом. Технологічна схема їхнього одержання може бути представлена стадіями підготовки виробництва, підготовки рослинної сировини та екстрагенту, екстрагування, очищення витягу, виділення індивідуальної БАР (при одержанні індивідуальних максимально очищених препаратів), випарювання, сушіння, стандартизації.

Очищення новогаленових препаратів складається із декількох стадій:

1. Первинне очищення: відстоювання, осадження висолуванням, осадження органічними розчинниками, фільтрація, центрифугування.
2. Максимальне очищення: сорбція, заміна розчинника, іонообмінна, гідрофобна, афінна хроматографія, гель-фільтрація, розділення за допомогою мембран (мембрани «Владіпор», «Міфіл», «Міліпор», «Нуклеопор»): діаліз, електродіаліз, мікрофільтрація, ультрафільтрація, зворотний осмос.
3. Виділення високоочищених речовин: кристалізація, фракційне осадження.

Відповідно до теорії В. П. Філатова в ізольованих тканинах рослинного або тваринного походження в результаті їхньої адаптації до несприятливих умов відбувається біохімічна перебудова в метаболічних системах, завдяки

чому утворюються речовини, здатні при введенні в організм впливати на нього й прискорювати життєві процеси – *біогенні стимулятори*.

Головними факторами, що викликають утворення біогенних стимуляторів є:

- низька температура зберігання (2-4 °С), зберігання у темряві частин рослин;

- інтенсивна робота м'язів, опромінення рентгенівськими променями, травматичні пошкодження (тваринний організм).

До біогенних стимуляторів рослинного походження належать:

алоє екстракт рідкий для ін'єкцій (екстрагент – вода для ін'єкцій),

Верона (капсули, містять: екстракту якірців сланких плодів сухого (1:5) (екстрагент вода), екстракту вітанії снодійної коріння сухого (1:5) (екстрагент вода), екстракту мукуни пекучої насіння сухого (1:5) (екстрагент вода), екстракту аргіреї красивої насіння сухого (1:5) (екстрагент вода)).

До біогенних стимуляторів тваринного походження відносять:

Скловидне тіло (розчин для ін'єкцій містить рідину, яку отримують із замороженого скловидного тіла очей різних видів забійної худоби (великої рогатої худоби, свиней, кіз)),

Пропес® (розчин для ін'єкцій містить регуляторні пептиди, отримані з ембріональної тканини великої рогатої худоби),

Актовегін (таблетки, розчин для ін'єкцій містять депротейнізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату),

Алфлутоп (розчин для ін'єкцій містить біоактивний концентрат з дрібної морської риби),

Інфламафертин® (розчин для ін'єкцій містить регуляторні пептиди, отримані із плацентарної тканини великої рогатої худоби),

Тималін (ліофілізат для розчину для ін'єкцій містить сухий очищений екстракт тимусу (вилочкової залози) великої рогатої худоби),

Цереброкурин® (розчин для ін'єкцій містить активні нейропептиди, отримані з мозку ембріонів великої рогатої худоби),

Церебролізин® (розчин для ін'єкцій містить пептидний препарат, що виробляється з головного мозку свиней),

Остеолон (розчин для ін'єкцій містить екстракт з кісткового мозку та міжреберних хрящів молодих телят)

Віпратокс (лінімент містить отруту гюрзи),

Випросал В® (мазь містить отруту гадюки звичайної сушу),

Гематоген (плитки містять альбумін чорний харчовий),

Ербісол®, Ербісол® Ультрафарм, Ербісол® Екстра (розчини для ін'єкцій містять природні небілкові низько-молекулярні органічні сполуки негормонального походження, отримані із тваринної ембріональної тканини),

Апілак гріндекс (таблетки сублінгвальні містять апілак ліофілізований),

Прополісу настойка (настойка містить прополіс, екстрагент етанол 80 %),

Прополіс (супозиторії містять фенольний гідрофобний препарат прополісу),

Пропосол-Н, Пропосол-Здоров'я, Пропосол-КМ (спрей для ротової порожнини містить прополіс),

Пропосол (аерозоль містить прополіс),

Проалор (таблетки містять фенольний гідрофобний препарат прополісу),

Апіпрост (капсули містять фенольний гідрофобний препарат прополісу).

Біогенних стимуляторів мінерального походження станом на 2023 р. на фармацевтичному ринку України не зареєстровано.

Соки із свіжої рослинної сировини зберігають у своєму складі максимальну кількість нативних БАР, які звичайно є нестійкими.

До ЛЗ, які містять натуральні (незгущені) соки належать:

Подорожника сік (рідина оральна містить сік подорожника блошиного та сік подорожника великого 1:1),

Імуно Тайсс Форте (краплі для перорального застосування містять натуральний вичавлений сік зі свіжої трави квітучої ехінацеї пурпурової),

Алором (лінімент містить сік листа алое деревовидного свіжого).

Ехінасалъ (сироп містить сік з трави ехінацеї пурпурової),

Імуновел® (капсули містять сік свіжозібраної наземної частини квітучої ехінацеї пурпурової),

Ехінацея Фаркос (таблетки містять сік свіжозібраної наземної частини квітучої ехінацеї пурпурової),

Ехінасалъ (сироп містить сік з трави ехінацеї пурпурової).

До лікарських засобів, які містять сухі соки належать:

Іммунал® (таблетки містять висушений сік, одержаний зі свіжозібраної трави квітучої ехінацеї пурпурної),

Синуфорте® (порошок ліофілізований для розчину для інтраназального застосування містить порошок ліофілізованого соку зі свіжих бульб цикламену європейського),

Ехінацея-Астрафарм (таблетки містять висушений сік ехінацеї пурпурової, вичавлений з наземної частини у період цвітіння),

Ехінацея-Тева (таблетки містять сік, вичавлений з ехінацеї пурпурової та висушений).

Тема 2. РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

2.1. Визначення рідких лікарських засобів для орального застосування

Рідкі ЛЗ для орального застосування (liquid preparations for oral use (англ.), praeparationes liquidate peroraliae (лат.)) – звичайно являють собою розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1118, ЕPh 10.0, Vol. 1, Р. 916).

Рідкі ЛЗ для орального застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0.) на:

- оральні розчини, емульсії, суспензії,
- порошки і гранули для оральних розчинів і суспензій,
- оральні краплі,
- порошки для оральних крапель,
- сиропи,
- порошки і гранули для сиропів.

Оральні розчини, емульсії, суспензії випускаються у багатодозових контейнерах, евакуація вмісту яких має здійснюватися за допомогою дозуючого пристрою, придатного для вимірювання прописаного об'єму (шприц-дозатор, мірна ложка, мірний стаканчик).

Оральні краплі – це розчини, емульсії або суспензії, які приймають малими об'ємами (краплями) за допомогою дозуючого пристрою (пробка-крапельниця).

Сиропи – рідкі ЛЗ, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Випускаються у багатодозових контейнерах, дозування здійснюється за допомогою дозуючого пристрою (мірна ложка, мірний стаканчик).

2.2. Розчинники для приготування рідких лікарських засобів для орального застосування

При виборі розчинника найкраще керуватися правилом: «подібне розчиняється в подібному», тобто для розчинення певної речовини краще підходять розчинники, які структурно схожі, а отже, мають схожі хімічні властивості.

Коротка характеристика розчинників:

Полярні розчинники	Неполярні розчинники
Рідини з функціональними групами, що утворюють координаційні (переважно водневі) зв'язки, мають великий дипольний момент (поділ заряду на частково позитивний і частково негативний), високу діелектричну проникність, атоми мають велику різницю в електронегативності.	Рідини, які не мають активних функціональних груп, мають нульовий або низький дипольний момент (розділення зарядів не відбувається), низьку діелектричну проникність, атоми мають незначну різницю в електронегативності.
Приклади:	Приклади:
Вода, кислоти, гліцерин, ацетон, ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид, ізопропанол, метанол, гліколі (поліетиленгліколь 200-600) тощо.	Бензол, толуол, ксилол, оцтова кислота, хлороформ, діетиловий етер, етилацетат, метиленхлорид тощо.

2.3. Виробництво рідких лікарських засобів для орального застосування

Одержання рідких ЛЗ для орального застосування

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Вибір здрібнювального устаткування залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, їх вихідного розміру та бажаної лікарської форми (способу застосування).	Ваги Дезінтегратор, дисмембратор, млини кульовий та стрижневий, вібротлин, млини колоїдні та струменеві Вібросито
Підготовка розчинника	Відмірювання / відважування необхідної кількості відповідного розчинника	Мірник / ваги
Розчинення	Приготування розчинів здійснюється масо-об'ємним методом, за винятком тих, де розчинники мають високу густину або є легколеткими рідинами.	Реактор з паровою оболонкою та мішалкою (лопатева, пропелерна – для рідин з невеликою в'язкістю, якірна, рамна, планетарна – для рідин з великою в'язкістю, турбінна – для нев'язких, в'язких рідин, суспензій)
Очищення	Одержані розчини фільтрують. При фільтруванні суспензій додають допоміжні речовини (азбест, силікагель, вугілля	Фільтрувальні перегородки з тканин та нетканих матеріалів: нутч-фільтр, друк фільтр,

	активоване, целюлоза тощо), які створюють своєрідний каркас, що перешкоджає закупорюванню пор фільтра твердими частинками.	фільтр-прес, патронний фільтр, мембранний фільтр («Владіпор», «Міфіл», «Міліпор», «Нуклеопор») тощо Фільтрувальна центрифуга
Підготовка первинного пакування: <ul style="list-style-type: none"> • миття флаконів та закупорювальних засобів • сушка 	Флакони, пробки та кришки підлягають зовнішньому і внутрішньому миттю із використання мийних засобів, дозволених до застосування відповідною нормативною документацією, сушінню.	Машина для миття
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється наповнення флаконів, їхня закупорка, маркування, пакування, комплектування.	Автоматична лінія фасування
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота (5.1.4), ефективність антимікробних консервантів (5.1.3), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (емульсії), доза і однорідність дозування оральних крапель (краплі), однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27).	

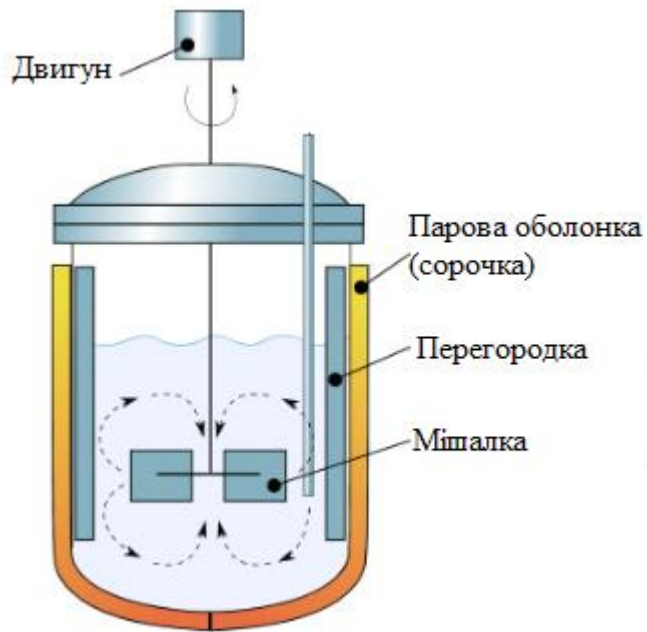
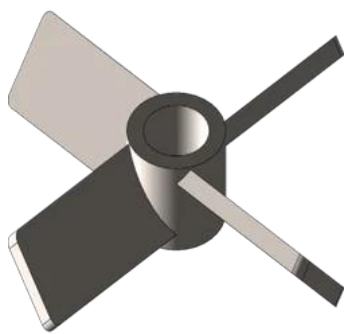


Рис. 3. Реактор з осьовим змішуванням потоків



Мішалка з похилими
лопатями



Мішалка із
вигнутими лопатями



Лопатева турбінна мішалка

Рис. 4. Типи мішалок, використовуваних у реакторах із осьовим типом змішування потоків

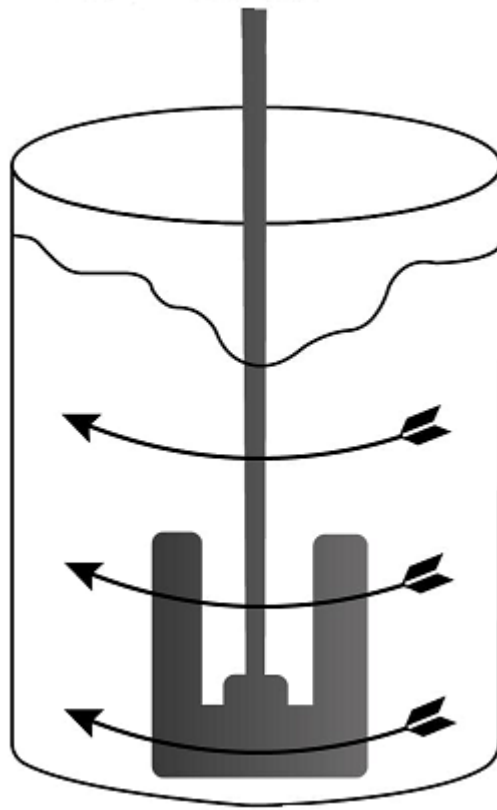
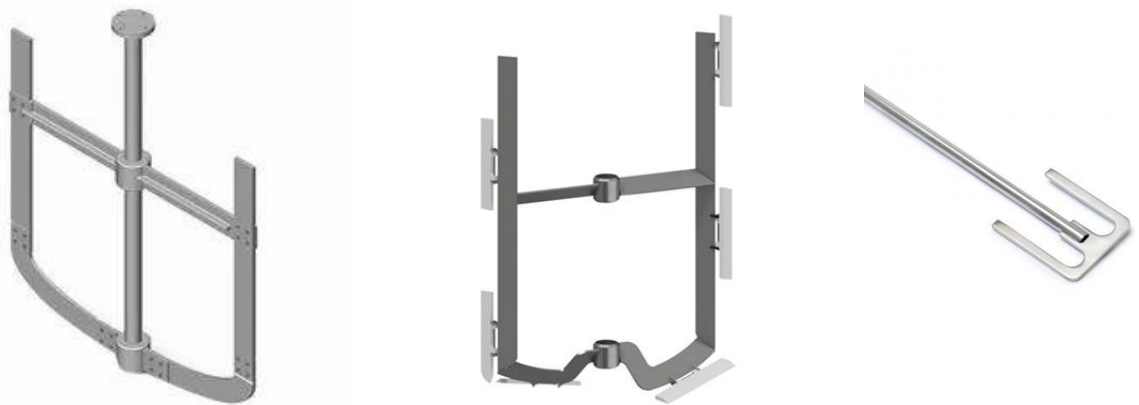


Рис. 5. Реактор з тангенціальним змішуванням потоків



Якірна мішалка

Рис. 6. Типи мішалок, використовуваних у реакторах із тангенціальним типом змішування потоків

Тема 3. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

3.1. Визначення лікарських засобів для парентерального застосування, їхня класифікація

ЛЗ для парентерального застосування – стерильні ЛЗ, що призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1090).

Парентеральні ЛЗ класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- ін'єкційні ЛЗ,
- інфузійні ЛЗ,
- концентрати для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ,
- порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ,
- гелі для ін'єкцій,
- імплантати.

Ін'єкційні ЛЗ – стерильні розчини, емульсії або суспензії, що готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин у воді, або у підхожій неводній рідині, або у суміші цих розчинників (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1091).

Інфузійні ЛЗ – стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем, що є ізотонічними з кров'ю, та не містять антимікробних консервантів (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1092).

Концентрати для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ – стерильні розчини, призначені для ін'єкційного або інфузійного введення після їхнього розведення підхожою рідиною (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1092).

Порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ – тверді стерильні речовини, які при струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної

рідини швидко утворюють або прозорий розчин, або однорідну суспензію (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1093).

Гелі для ін'єкцій – стерильні гелі, що мають відповідну в'язкість, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючих речовин на місці ін'єкції (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1093).

Імпланти – стерильні тверді ЛЗ, що мають підхожі для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільняють діючі речовини протягом тривалого періоду часу (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1093).

3.2. Вимоги до виробництва стерильної продукції за принципами належної виробничої практики

Виробництво стерильних та асептично виготовлених ЛЗ проводиться з урахуванням спеціальних вимог до виробничих приміщень, роботи технологічного обладнання, системи вентиляції та чистоти повітряних потоків, яке надходить у виробничу зону, персоналу та технологічного одягу і засобів захисту. Необхідною є особлива система підготовки АФІ та допоміжних речовин, первинного упакування, засобів системи герметизації упаковки, з метою зниження ймовірності їхнього забруднення.

Доступ допоміжного обладнання, персоналу, матеріалів та компонентів рецептури здійснюється через повітряні шлюзи.

Локальні «чисті» зони (класи А, В, С та D) можуть бути складовими «чистих» приміщень або бути розташованими поза ними. Вони містять певну розрахункову кількість аерозольних частинок (твердих, рідких, багатофазних об'єктів) і мікроорганізмів розміром від 0,1 до 5 мкм у 1 м³ повітря.

Клас А є локальною зоною для проведення технологічних операцій виробництва ЛЗ в умовах асептики.

Клас В є навколишнім середовищем для локальної зони А за умови приготування, фасування та герметизації первинного пакування в умовах асептики.

Клас С є локальною чистою зоною, що допускає наявність більшої кількості аерозольних частинок та мікроорганізмів у повітряному потоці виробничого приміщення за умови проведення фінішної стерилізації готової продукції у герметично закупореному первинному упакуванні.

3.3. Вимоги до первинної упаковки лікарських засобів для парентерального застосування

Первинною упаковкою ЛЗ для парентерального застосування є різні види контейнерів, які знаходяться у безпосередньому контакті із ЛЗ. Спільною вимогою до них є можливість евакуації вмісту способом, що передбачає використання готового продукту.

Усі контейнери розрізняють на:

- однодозові – контейнери, які містять кількість ЛЗ, призначену повністю або частково тільки для одноразового введення;
- багатодозові – контейнери, що містять таку кількість ЛЗ, яка відповідає двом або більше дозам.

Також контейнери поділяють у залежності від складових матеріалу з якого їх виготовляють на скляні та пластмасові (разом із закупорювальними засобами).

Скляні контейнери одержують із безбарвного (що має високу світлопроникність у видимій області спектра) та забарвленого скла (що містить невелику кількість оксидів металів певного спектру поглинання).

Основною характеристикою скляних контейнерів є їхня гідролітична стійкість, яка визначає здатність до вивільнення розчинних мінеральних речовин у воду (розчинник ЛЗ для парентерального застосування) при контакті лікарської форми із внутрішньою поверхнею контейнера. Відповідно цьому показнику скляні контейнери поділяють на класи I, II та III. Контейнери зі скла I класу можуть бути використані як первинне пакування усіх ЛЗ

(парентерального та непарентерального застосування). Контейнери зі скла II класу можуть бути використані як первинне пакування кислих та нейтральних водних розчинів ЛЗ парентерального та непарентерального застосування. Контейнери зі скла III класу можуть бути використані як первинне пакування неводних розчинів для парентерального застосування, порошків для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ (окрім ліофілізованих). Скляний контейнер обирають таким чином, щоб знизити до мінімуму ризик впливу виділених склом речовин на стабільність та безпечність готового ЛЗ. Тому, усі скляні контейнери підлягають випробуванню на гідролітичну стійкість, забарвлені скляні контейнери додатково контролюють на пропускання світла, а контейнери для водних ЛЗ парентерального застосування – на арсен, що виділяється.

До скляних контейнерів для ЛЗ для парентерального застосування належать флакони та ампули.

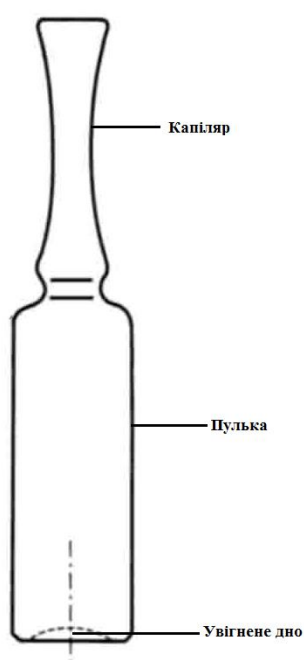


Рис. 7. Ампула

Ампули є скляними ємностями місткістю від 1 до 50 мл, що зазвичай виготовляють із безбарвного скла. Капіляр ампули призначений для її наповнення та евакуації вмісту після відкриття контейнеру. Пулька є корпусом ампули, де знаходиться розчин або порошок ЛЗ для парентерального застосування. Дно може бути плоским або увігнутим не більше ніж на 2 мм.

Скло, яке використовується для виробництва скляних контейнерів є складною сумішшю кремнію діоксиду, алюмінію оксиду, бору оксиду, оксидів

лужних (в основному натрію оксид) і/або лужноземельних металів (в основному кальцію оксид) та ін. сполук – силікатне скло. Додаючи до силікатного скла різні оксиди, коригуючи їх кількісний вміст можна одержати скло із певними фізико-хімічними властивостями.

До скла для виробництва скляних контейнерів для ЛЗ для парентерального застосування висуваються наступні вимоги:

- прозорість (дозволяє здійснити контроль на відсутність механічних домішок);
- безбарвність (дозволяє виявляти зміну кольору розчину);
- легкоплавкість (необхідна для запаювання ампул при відносно невисокій температурі, щоб уникнути нагрівання розчину, який знаходиться у пульці);
- термічна стійкість (визначає здатність контейнеру не руйнуватися при різких нагріванні та охолодженні);
- хімічна стійкість (забезпечує збереження АФІ);
- механічна міцність (дозволяє контейнеру витримувати певні навантаження і одночасно забезпечує легке розкриття капіляра).

Пластмасові контейнери виготовляють із полімерних матеріалів, що не повинні містити жодних складових, які могли б бути екстрагованими розчинником парентерального ЛЗ у такій кількості, що мала б вплив на стабільність готового продукту, або була б небезпечною внаслідок можливої токсичності.

Найчастіше для одержання пластмасових контейнерів використовують поліетилен без добавок (реакція одержання – полімеризація етилену під високим тиском у присутності кисню), поліетилен з добавками, поліетиленвінілацетат, пластифікований полівінілхлорид, поліпропілен.

Добавки додають до поліетилену з метою надання його оптимальних механічних, фізичних та хімічних властивостей. Найменування та гранично

допустимий вміст кожної добавки регламентується вимогами ДФУ 2.0. (Т.1, п. 3.1.5.).

Поліпропілен складається із гомополімеру пропілену або сополімеру пропілену із не більше 25% етилену, або сплаву поліпропілену із не більше 25% поліетилену. Поліетилен може бути без добавок, може містити добавки, найменування та гранично допустимий вміст яких регламентується вимогами ДФУ 2.0. (Т.1, п. 3.1.6.).

Поліетиленвінілацетат одержують сополімеризацією сумішей етилену і вінілацетату, вміст останнього регламентується у залежності від призначення матеріалу: контейнери лікарських засобів для загального парентерального живлення можуть містити не більше 25 % вінілацетату, трубки – не більше 30 % вінілацетату. Добавки, що додаються до поліетиленвінілацетату нормуються вимогами ДФУ 2.0. (Т.1, п. 3.1.7.).

Пластмасові контейнери для водних розчинів для інфузій можуть бути представлені пакетами або пляшками, які мають пристрій для приєднання комплекту для вливання, і виготовляються із полімерів: поліетилен, поліпропілен, полівінілхорид. Усі складові частини контейнерів повинні витримувати умови стерилізації, тривалість та вид якої визначається матеріалом контейнера та властивостями активних речовин.

Закупорювальні засоби виготовляють із силіконового еластомеру.

3.4. Підготовка контейнерів та герметизуючих засобів

Підготовка скляних контейнерів здійснюється згідно загальноприйнятого плану та включає такі технологічні операції:

1. Для ампул, що належать до типу спарених, необхідним є проведення розкриття їхніх капілярів, що здійснюється на спеціальних автоматах при подачі чистого профільтрованого повітря, а також подальшого омивання за допомогою води очищеної чи демінералізованої.

2. Автоматичне складання контейнерів у касети.

3. Групове миття контейнерів проводять у спеціальних автоматах, де ампули, поміщені у касети, піддають зовнішньому (за допомогою душувального пристрою) та внутрішньому (ступінчастому вакуумному / турбовакуумному / вихровому / пароконденсаційному / вібраційному / ультразвуковому / термічному / шприцевому способами, або їхніми поєднаннями) миттю профільтрованою демінералізованою водою. Флакони піддають зовнішньому та внутрішньому миттю шприцевим, ультразвуковим, контактнo-ультразвуковим методом або їхніми поєднаннями профільтрованою водою очищеною, для обполіскування використовують воду для ін'єкцій.

4. Сушіння та стерилізація контейнерів проходить відразу після миття у спеціальних сушильних апаратах термічним способом за температури 120-130 °C (у випадку сушіння) та 180 °C (у випадку одночасної стерилізації), у тунельних сушарках інфрачервоним випромінюванням за температури 170 °C (у випадку сушіння) та 300 °C (у випадку стерилізації) для ампул, термічним впливом для флаконів за температури 315 ± 35 °C, у стерильних повітряних стерилізаторах із ламінарним вентиляційним потоком за температури 180-300 °C.

Підготовка герметизуючих засобів (закупорювальних) включає наступні технологічні операції:

1. Гумові або еластомерні корки, алюмінієва або пластикові ковпачки (необхідні для фіксації корків на контейнері) підлягають миттю у розчині мийного засобу, витримуванню у розчині натрію гідроксиду, багаторазовому обполіскуванню профільтрованою водою очищеною та водою для ін'єкцій.

2. Стерилізацію герметизуючих засобів проводять гарячою парою під тиском.

Підготовка пластмасових контейнерів разом із закупорювальним засобом включає лише етап її стерилізації, метод якої підбирається індивідуально зважаючи на матеріал полімеру.

3.5. Виробництво лікарських засобів для парентерального застосування

Одержання ЛЗ для парентерального застосування

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP та здійснюється у виробничих приміщеннях А/В (асептично виготовлені ЛЗ) або С класах чистоти.	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	Здрібнення та просіювання активного інгредієнту є необхідним у разі виробництва суспензій для ін'єкцій, а також у випадку використання важкорозчинних у основному розчиннику інгредієнтів. Відмірювання проводять для розчинів стабілізаторів у разі необхідності їхнього введення у рецептуру.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Колоїдний млин Вібросито Збірник бін Мірник
Підготовка розчинника	Для приготування парентеральних ЛЗ як розчинники використовують воду для ін'єкцій (стерильну, апірогенну) одержану методами дистиляції, зворотнього осмосу, ультрафільтрації, та неводні моно розчинники (рослинні олії (персикова, мигдалева, та ін.), та співрозчинники спирти одно- та багатоатомні (етанол,	Установка зворотнього осмосу, термокомпресійний дистилятор, ультрафільтраційний модуль

	пропіленгліколь, поліетиленгліколь 200 та 400, гліцерин), етери та естери олеїнової, лінолевої, бензойної кислот та ін., аміди, сульфоксиди.	
<p>Приготування розчину</p> <ul style="list-style-type: none"> • розчинення активного (-них) інгредієнту (-тів), • ізотонування, • стабілізація, • введення консервантів. 	<p>Розчини готують масо-об'ємним методом, якщо в'язкість розчинника значно відрізняється від води для ін'єкцій – масовим.</p> <p>У разі необхідності розчинники нагрівають (для зниження в'язкості, або для полегшення розчинення інгредієнтів пропису).</p> <p>Якщо основний активний інгредієнт не забезпечує необхідне значення осмотичного тиску розчину, ізотонічність забезпечують додаванням натрію хлориду, натрію сульфату або натрію нітрату у необхідній розрахованій кількості.</p> <p>Якщо у процесі зберігання відбувається зміна властивостей активного інгредієнту, він потребує стабілізації.</p> <p>Якщо не можна гарантувати збереження мікробіологічної чистоти (стерильності) готового лікарського засобу, до рецептури вводять консерванти.</p>	<p>Реактор з паровою оболонкою і мішалкою (нижня турбінна, пропелерна, лопатева)</p>
Очищення розчину	Фільтрування розчину має на меті його позбавлення від сторонніх рухомих	Фільтри сталеві емальовані: друк-фільтр (неводні розчинники,

	<p>нерозчинних частинок (видимих та невидимих). Для парентеральних ЛЗ проводять попереднє та основне очищення за допомогою фільтрів грубої очистки (відділення твердих включень розміром більше 50 мкм), тонкої фільтрації (видаляються тверді включення 50-5 мкм, деякі мікроорганізми), а також установок мікрофільтрування (відокремлення твердих включень 5-0,02 мкм та мікроорганізмів) і ультрафільтрації (видаляються тверді включення 0,1-0,001 мкм, мікроорганізми та пірогени) за необхідності. Кількість механічних включень визначають на приладах, що працюють за принципом світло блокування, або візуальної оцінки.</p>	<p>фільтрація під тиском), нутч-фільтр (фільтрація в умовах зниженого тиску). Глибинні фільтри із поліпропіленом, відбіленою бавовною, полівініліденфторидом, поліефірсульфоном, скловолоконном, поліестеровим голкопробивним, нейлоною монониткою у якості фільтрувального матеріалу. Millipore, Nuclepore, Міфіл, Sartorius</p>
<p>Наповнення контейнерів та їхня герметизація</p>	<p>Наповнення контейнерів розчинами ЛЗ здійснюється більшою кількістю препарату, ніж зазначено номінально для забезпечення евакуації необхідного дозування. Наповнення реалізується шприцевим способом за допомогою поршневого або мембранного дозатору, забезпечує точне дозування та послідовну герметизацію контейнеру через 5-10 с після наповнення.</p>	<p>Автоматична лінія наповнення та запаювання ампул лінійного типу</p> <p>Автоматична лінія дозування з вузлами закупорювання корками та фіксації ковпачками лінійного або роторного типів</p>

	<p>Вакуумний та пароконденсаційний способи наповнення ампул є не рекомендованими.</p> <p>Герметизація ампул здійснюється за допомогою газових пальників методами відтягування капілярів та оплавлення їхніх кінчиків (використовували при вакуумному наповненні контейнера).</p> <p>У випадках неможливості використання термічного методу герметизації ампули, її проводять шляхом закупорювання кінчика капіляру полівінілбутиролом.</p> <p>Пластмасові ампули герметизують методом термозварювання.</p> <p>Флакони герметизують гумовим або еластомерним корком із подальшою фіксацією алюмінієвим або пластиковим ковпачком.</p>	
<p>Контроль герметизації контейнерів</p>	<p>Обов'язковим є проведення визначення якості герметизації контейнерів для усіх ампул та флаконів.</p> <p>Використовують 3 методи: краш-тест (вакуумний), використання індикатору (метиленовий синій, для водних розчинів лікарського засобу) та води або водного розчину мила (для олійних розчинів), візуального огляду за світінням газового</p>	<p>Вакуум-камера Камера стерилізатора Детектор герметичності</p>

	середовища.	
Стерилізація	<p>Фінішну стерилізацію наповнених та герметизованих контейнерів здійснюють термічними методами: парою під тиском за температури 120 °С для водних та олійних розчинів (тривалість процесу різниться), текучою парою (100 °С, ефективний для позбавлення від вегетативних форм мікроорганізмів), тиндалізацією (для розчинів термолабільних активних речовин у скляних контейнерах та розчинів у шприц-ампулах). Газову стерилізацію (сумішшю етиленоксиду та карбон діоксину) використовують для ЛЗ у пластмасових контейнерах.</p> <p>Механічна стерилізація для розчинів термолабільних активних інгредієнтів (стерилізаційна фільтрація) проводиться за допомогою глибинних та мембранних фільтрів на етапі очищення розчину.</p>	Стерилізатор
Одержання готового продукту	<p>Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: механічні включення: невидимі частинки (2.9.19), стерильність (2.6.1), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), бактеріальні ендотоксини – пірогени (2.6.14, 2.6.8), однорідність маси (2.9.5</p>	

	для порошків для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів), стійкість суспензії та інші показники (для суспензій для парентерального застосування).	
--	--	--

3.6. Класифікація інфузійних лікарських засобів

Надання інтенсивної терапії, а також необхідність проведення екстенної медичної допомоги вимагає застосування інфузійних ЛЗ різних груп:

1. Регулятори водно-сольового балансу та кислотно-основної рівноваги: Ацесоль, Дарроу розчин, Ксилат®, Натрію бікарбонат, Натрію хлорид, Осмолайф, Плазмовен®, Рінгера лактат розчин, Солен, Стерофундин ISO, Хартмана розчин та ін.
2. Гемодинамічні розчини: Волютенз®, Волювен, Реополіглокін, ГЕК-інфузія 6% та 10%, Гековен, Геласпан 4 %, Гелоплазма, Гелофузин, Глюкоза та ін.
3. Дезінтоксикаційні розчини: Неогемодез, Гекодез®, Рефордез-Новофарм та ін.
4. Лікарські засоби для парентерального харчування: Амінаргін, Аміновен 10% та 15%, Аміноплазмаль Б.Браун 10 % Е, Аміноплазмаль® ГЕПА - 10 %, Аміносол® НЕО 10 % та 15 %, Аміностерил Н-ГЕПА, Ангіо-Бетаргін, Аргілайф, Глюкоза 10%, Кабівен периферичний та Кабівен центральний, Нефротект, Нумета G13E, Нумета G16E, Нумета G19E, Нутрифлекс ліпід пері, Нутрифлекс ліпід спеціальний, Нутрифлекс омега спеціальний, Олімель N4E, Олімель N7E, Олімель N9E, Смофкабівен периферичний, Смофкабівен центральний, Смофліпід 20 % та ін.

До інфузійних ЛЗ висувають як загальні вимоги для ЛЗ для парентерального виробництва, так і додаткові: ізотонічність (7,4 атм), ізоіонічність, ізогідричність (7,36-7,47 рН), ізов'язкість.

За технологічною ознакою інфузійні ЛЗ можуть бути істинними розчинами, а також емульсіями, які отримують методами ультразвукового диспергування (для досягнення розміру частинок 0,8-1 мкм).

Тема 4. ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

4.1. Визначення офтальмологічних лікарських засобів, їхня класифікація

Очні ЛЗ – стерильні рідкі, м'які або тверді ЛЗ, що призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юктиву, або для введення до кон'юнктивального мішка (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1108).

Очні ЛЗ класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- очні краплі,
- очні лосьйони,
- порошки для очних крапель і лосьйонів,
- очні м'які ЛЗ,
- офтальмологічні вставки.

Очні краплі – стерильні водні або масляні розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1109).

Очні лосьйони – стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1110).

Порошки для очних крапель і лосьйонів – сухі стерильні ЛЗ, які безпосередньо перед застосуванням розчиняють або суспендують у відповідному стерильному середовищі (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1110).

Очні м'які ЛЗ – однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юктиву або повіки, які містять одну або декілька діючих речовин, розчинених або диспергованих у підхожій основі (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1110-1111).

Офтальмологічні вставки – стерильні тверді або м'які ЛЗ відповідного розміру і форми, призначені для вставки у кон'юнктивальний мішок для одержання окулярного ефекту (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1111).

Офтальмологічні вставки дозволяють реалізувати точне та пролонговане вивільнення активних інгредієнтів, зменшити кількість інстиляцій ЛЗ.

Офтальмологічні вставки класифікують на розчинні (одержанні на основі колагену, або синтетичних полімерів), нерозчинні (містять напівпроникний або мікропористий резервуар на основі похідних ацетилцелюлози, полістиролу тощо, з активним інгредієнтом), біорозчинні (містять матрицю на основі поліортоестеру або поліортокарбонату, у якій дисперговано активний інгредієнт).

До очних ЛЗ також належать **мінімси** – резервуари на основі поліетилену, які вміщують невеликий об'єм або масу рідкого чи м'якого ЛЗ, що призначений для одноразової інстиляції.

Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: стерильність (2.6.1), ефективність антимікробних консервантів (5.1.3), розмір частинок (для очних крапель у вигляді суспензій, очних м'яких лікарських засобів, що містять дисперговані тверді частинки), однорідність дозованих одиниць (2.9.40, для порошків для очних крапель і лосьйонів, офтальмологічних вставок), однорідність вмісту (2.9.6, для порошків для очних крапель і лосьйонів, офтальмологічних вставок), однорідність маси (2.9.5, для порошків для очних крапель і лосьйонів).

4.2. Перспективні способи доставки офтальмологічних лікарських засобів

Слізна пробка (Punctum Plugs) є біосумісним пристроєм, що вставляється в слізні протоки для блокування відтоку сльози, має розмір 2-5 мм. Пробка є неінвазивною та може забезпечувати контрольоване вивільнення ЛЗ в передній сегмент ока. Точкові пробки, також звані точковими

оклюдерами, блокують точку (слізну протоку), яка є дренажною та відводить слезову рідину від поверхні ока. Блокуючи її, слезова рідина не стікає занадто швидко, залишаючи очі сухими. Ця процедура поширена, безпечна, швидка, безболісна та повністю оборотна.

Виготовлення таких очних форм можливе з небіорозкладних та біорозкладних матеріалів. Небіорозкладні системи доставки виготовляють з силікону, полікапролакту та гідроксиетилметакрилату, які призначені для забезпечення контрольованого вивільнення ЛЗ до 180 днів. Після цього терміну вставку видаляють.

Розроблено ЛЗ (SmartPlug, Medennium Inc.) з термочутливого гідрофобного акрилового полімеру для лікування синдрому сухого ока. Компанія Ocular Therapeutix (Бедфорд, Массачусетс) розробила вставку для введення травопросту з метою доставки АФІ до тканин ока протягом 90 днів. Ocular Therapeutix також завершила клінічне дослідження з безпеки та ефективності пробки з дексаметазоном для лікування хронічного алергічного кон'юнктивіту та для лікування запалення після операції з видалення катаракти. Висока ефективність та безпека пристрою призвели до схвалення Food and Drug Administration (FDA) США Dextenza (вставка дексаметазону; Ocular Therapeutix) для лікування болю після офтальмологічного хірургічного втручання.

Субкон'юнктивальні / епісклеральні імпланти. Очні імпланти можуть бути вставлені в передній сегмент ока для контрольованої доставки АФІ протягом тривалого часу. Такі імпланти можуть бути введені хірургічним шляхом у субкон'юнктивальну та епісклеральну ділянки. Ці імпланти забезпечують стійку локалізовану доставку ЛЗ та більш високу прихильність пацієнтів у порівнянні з місцевими очними краплями.

Surodex (Allergan Inc.) є прикладом імплантату для переднього сегмента ока, який вставляється після операції з видалення катаракти для полегшення післяопераційного запалення. Surodex є біорозкладним імплантатом у формі стрижня, що складається з АФІ дексаметазону з використанням таких

полімерів, як полілактид-ко-гліколід і гідроксипропілметилцелюлоза, які забезпечують уповільнене вивільнення АФІ протягом 7-10 днів. Дослідження показало, що при 7-денному вивільненні препарату Surodex досягаються вищі концентрації порівняно з максимальними піковими концентраціями після місцевого лікування очними краплями дексаметазону.

Контактні лінзи із лікарським покриттям є світлопрозорими «пов'язками» на рогівку, що діють як резервуари ЛЗ і підтримують виділення АФІ з лінзи для лікування захворювань переднього відділу ока. М'які контактні лінзи з лікарським наповнювачем є інноваційною системою доставки ЛЗ, яка не тільки продовжує і підтримує вивільнення АФІ, але і покращує його проникнення через епітелій рогівки в порівнянні зі звичайними очними краплями. Контактні лінзи можуть підвищити біодоступність препарату за рахунок збільшення часу контакту з ним.

Розроблено м'які контактні лінзи, які можуть продовжувати доставку протигрибкових засобів до 21 дня. Для лікування глаукоми існують контактні лінзи, що містять малеат тимололу та гідрохлорид дорзоламідру разом з вітаміном Е, як добавку для досягнення уповільненого вивільнення АФІ.

Існують різні технології для нанесення ліків на контактні лінзи замість того, щоб просто просочувати лінзу АФІ. Розроблено контактну лінзу з лікарським покриттям, до якої були включені наночастинки з лідокаїном. Дослідники вивчали вивільнення ЛЗ зі складу та спостерігали стійке вивільнення лідокаїну *in vitro* протягом 7-8 днів. Виготовлено контактну лінзу з лікарським покриттям, використовуючи полімерну матрицю для ципрофлоксацину та еконазолу.

Пристрої, що містять наночастинки. Для подальшого покращення терапевтичної тривалості та біодоступності наночастинки були вбудовані в матрицю, таку як гідрогель або гідрогелеві контактні лінзи, щоб сформувати складену систему доставки ЛЗ. Спочатку АФІ повинен дифундувати з наночастинок, щоб досягти матриці гідрогелю / контактної лінзи, а потім дифундувати з матриці до місця впливу. Таким чином, тривалість вивільнення

препарату комбінованої системи є довшою, ніж вивільнення з матриці наночастинок або гідрогелю / контактної лінзи. Крім того, метаболізм препарату за рахунок ферментів, присутніх у сльозовій рідині і на поверхні рогівки, мінімізується.

Розроблені наступні композитні системи для пролонгованого вивільнення: контактні лінзи Eudragit S100 з наночастинками, чутливі до рН, із вмістом циклоспорину. Наночастинки були виготовлені методом квазіемульсійної дифузії розчинника з використанням різної маси Eudragit S100. Нещодавно була досліджена *in vitro* та *in vivo* ефективність тимололу малеату, наповненого наночастинками етилцелюлози (ЕЦ), у гідрогелевих контактних лінзах. Лінзи були виготовлені шляхом диспергування тимололу малеату завантажених у наночастинки ЕЦ, отриманих за допомогою технології подвійної емульсії, в акрилатний гідрогель, який потім був виготовлений як кільцевий імплантат. Пізніше те саме було імплантовано в гідрогелеві контактні лінзи. Лінзи не токсичні та не викликають подразнення, а також демонструють тривале вивільнення АФІ протягом 168 годин.

Нанопластины — це крихітні круглі диски або прямокутні мембрани, що містять ряд нанорезервуарів, наповнених АФІ, нанесених на поверхню ока за допомогою кінчика пальця. Вони вивільняють препарат протягом більш тривалого періоду часу, тим самим підвищуючи терапевтичну ефективність. Під час вивільнення ЛЗ нанопластины розчиняються та зникають. Розроблено нанопластины, завантажені акситинібом, які використовують при лікуванні неоваскуляризації рогівки, і є вдвічі ефективнішими, ніж очні краплі акситинібу.

Нанопластины, заповнені дексаметазоном, були розроблені для покращення зручності та ефективності у пацієнтів із синдромом сухого ока. Нанопластины виготовлені з використанням карбоксиметилцелюлози (КМЦ) та складаються з резервуарів квадратної форми розміром 500 нм, наповнених дексаметазоном.

Наночастинки для офтальмологічної доставки ліків зазвичай складаються з ліпідів, таких як жирні кислоти та тригліцериди, а також природних полімерів, таких як альгінат натрію, альбумін, желатин і хітозан. Також часто використовуються синтетичні полімери, такі як поліметакрилова кислота, поліціаноакрилат, Eudragit® (RS100 і RL100), полі(ε-капролактон), полі(со-гліколід молочної кислоти) (PLGA) і поліакриламід.

FDA-схвалені нанотерапевтичні засоби для доставки ліків в очі: наноемульсії на основі циклоспорину А, такі як Cyclokate® і Restasis®, і наноміцелярні склади, такі як Sequa®.

Тема 5. ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ: ТАБЛЕТОК, КАПСУЛ І МІКРОКАПСУЛ

5.1. Властивості порошкоподібних активних інгредієнтів

Виробництво *твердих лікарських форм* (порошків, таблеток, капсул) розпочинається із вивчення властивостей вихідних АФІ. Як вихідний матеріал застосовують сипкі речовини у вигляді порошку або гранул.

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних субстанцій:

- форма і розмір частинок (кристалічні / аморфні; ізодіаметричні / анізодіаметричні; метод визначення (ДФУ 2.0): оптична мікроскопія (2.9.37), визначення розміру частинок методом лазерної дифракції (2.9.31));
- питома поверхня, контактна поверхня;
- дійсна щільність;
- змочуваність (здатність взаємодіяти з рідиною, але не розчинятися у ній: повне змочування, часткове змочування, повне незмочування; метод визначення (ДФУ 2.0): змочуваність пористих твердих речовин і порошків (2.9.45));
- гігроскопічність (здатність поглинати пару з повітря та розпливатися; метод визначення: ваговий метод, в ексікаторі при значенні відносної вологості 100 %);
- наявність кристалізаційної води;
- електричні властивості.

Фармако-технологічні властивості порошкоподібних або гранульованих субстанцій:

- фракційний (гранулометричний) склад (розподіл частинок порошку або гранул за розмірами; метод визначення (ДФУ 2.0): визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням (2.9.38));
- насипний об'єм до та після усадки порошків, насипна густина до та після усадки порошків / гранул (характеризує здатність порошкоподібних та гранулометричних форм до усадки; метод визначення (ДФУ 2.0): насипна густина та густина після усадки порошків (2.9.34));
- текучість (характеризує здатність матеріалів, які складаються із твердих частинок текти у вертикальному напрямку за заданих умов (метод нерухомої лійки / метод лійки з вібропристроєм); метод визначення (ДФУ 2.0): текучість (2.9.16));
- текучість порошків (комплексна характеристика, для визначення якої найчастіше використовують показники кута природного укосу, показник стисливості або коефіцієнт Гауснера, швидкість течії через насадку, метод зсувної комірки; метод визначення (ДФУ 2.0): текучість порошків (2.9.36));
- спресовуваність (характеризується здатність частинок порошкоподібного матеріалу до притягання та зчеплення);
- сила виштовхування таблеток із матриці.

5.2. Допоміжні речовини у виробництві твердих лікарських форм

Допоміжна речовина (ексципієнт) – будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим ЛЗ та відповідно не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до ЛЗ та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування (Закон України «Про лікарські засоби»).

Допоміжні речовини, які застосовують у виробництві твердих лікарських форм (таблеток, капсул, порошків, гранул) є необхідними для забезпечення фармако-технологічних параметрів маси (суміші із активними інгредієнтами) для одержання готового продукту, що задовольняв би за своїми показниками якості вимоги ДФУ 2.0.

Вимоги до допоміжних речовин:

- дозволені для використання у складі ЛЗ;
- обґрунтовані у складі ЛЗ;
- стандартизовані (відповідають вимогам ДФУ 2.0 щодо показників їхньої якості);
- сумісні із АФІ (відсутня хімічна взаємодія);
- безпечні для людини (тварини);
- хімічно індиферентні по відношенню до інших допоміжних речовин, а також матеріалів первинного пакування;
- забезпечують необхідні фармако-технологічні параметри проміжного та готового продуктів.

Основні групи допоміжних речовин, використовуваних у виробництві таблеток

Група	Приклади (номенклатура)
Наповнювачі (забезпечують необхідну масу готового продукту, точність дозування та однорідність вмісту)	Лактоза, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) (101, 102, 103, 105), маніт, карбонат кальцію основний, сорбіт, сахароза, декстроза, каолін та ін.
Розпушувальні (забезпечують швидке механічне руйнування лікарської форми у рідкому середовищі (вода, слина, шлунковий, кишковий сік та ін.), тобто сприяють розчиненню або	<i>Набухаючі:</i> крохмаль пшеничний, рисовий, картопляний, кукурудзяний тощо, пектин, желатин, метилцелюлоза (МЦ), натрію КМЦ, альгінова кислота, альгінати калію та натрію та ін. <i>Газоутворюючі:</i> поєднання гідрокарбонату натрію з лимонною або винною кислотою, лимонної кислоти з карбонатом кальцію та ін.

вивільненню АФІ)	<p><i>Речовини, що покращують змочуваність:</i> крохмаль пшеничний, рисовий, картопляний, кукурудзяний тощо, глюкоза, полісорбат-80, колоїдний діоксид кремнію, натрію лаурилсульфат та ін.</p> <p><i>Супердезінтегранти:</i> натрію крохмаль гліколят, кросповідон, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований.</p>
Змачувальні речовини (застосовується для зменшення сили виштовхування таблетки після пресування за рахунок зменшення тертя між таблеткою та стінками матриці)	<p>Стеаринова кислота (не більше 1 %), кальцію та магнію стеарати (не більше 1 %), натрію лаурилсульфат, поллоксамери 188 та 407 та ін.</p>
Ковзні речовини (покращують текучість порошку за рахунок зменшення міжчастинкового тертя, що, в свою чергу, зменшує кут природного укосу)	<p>Колоїдний діоксид кремнію (не більше 10 %), тальк (не більше 3 %), макрогол 4000, крохмаль та ін.</p>
Зв'язувальні речовини (об'єднують АФІ та допоміжні речовини у когезійну суміш)	<p><i>Для вологої, структурної та змішаної грануляції:</i> крохмаль, желатин, цукри, натрію альгінат, розчини целюлоз: КМЦ, натрію КМЦ, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП) та ін.</p> <p><i>Сухі зв'язувальні речовини (для прямого пресування і сухої грануляції):</i> МКЦ, макрогол 6000, ПВП, лактоза безводна для прямого пресування, крохмаль для прямого пресування та ін.</p>
Коригенти кольору	<p><i>Барвники:</i> індигокармін, хіноліновий жовтий, тартразин, руберозум та ін.</p> <p><i>Пігменти:</i> титану діоксин, кальцію карбонат, вугілля активоване та ін.</p>
Коригенти смаку	<p>Ксиліт, еритритол, цукралоза, аспартам та ін.</p>
Коригенти запаху	<p>Ефірні олії, ментол, ванілін та ін.</p>

<p>Дражовані (цукрові) покриття для таблеток</p>	<p><i>Цукроза, інші цукри та цукрові спирти</i> (глюкоза, лактоза, мальтит, маніт, ізомальт, сорбіт, ксиліт та цукрові суміші, такі як інвертний цукор та крохмальний цукор). <i>Полірувальні речовини</i> (глянсувальні): бджолиний віск, карнаубський віск.</p>
<p>Плівкові покриття для таблеток</p>	<p><i>Плівкоутворювачі:</i> <u>Покриття, що розчиняються у воді та шлунковому соку:</u> розчини макроголу та ПВП у етанолі 50-90 %, розчини МЦ, натрій КМЦ, гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) у воді. <u>Покриття, розчинні в шлунковому соку (нерозчинні у воді):</u> розчини бензиламіноцелюлози, діетиламінобензилцелюлози, п-амінобензоатів цукрів, вінілпіридину, зеїну, кополімерів аліфатичних етерів акрилової та метакрилової кислот у етанолі, ізопропанолі, ацетоні та метиленхлориді. <u>Покриття, розчинні у кишковому соку:</u> розчини шелаку, казеїну, карнаубського воску, спирту цетилового, ГПМЦ фталату, ацетилфталілцелюлози (АФЦ) у етанолі, ізопропанолі, ацетоні та метиленхлориді. <u>Нерозчинні покриття:</u> розчини ЕЦ, поліетилен сорбіту монолаурату, кополімерів етерів акрилової та метакрилової кислот у етанолі, ізопропанолі, ацетоні та метиленхлориді. <i>Пластифікатори:</i> гліцерин, полісорбат-80 (не більше 1 %), макрогол 400, триацетин, пропіленгліколь та ін.</p>

5.3. Визначення таблеток як лікарської форми, їхня класифікація

Таблетки – тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підходящою технологією, такою як екструзія, формування та ліофільне висушування (ліофілізація) (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1121, EPh 10.0, Vol. 1, P. 937).

Таблетки звичайно призначені для орального застосування (можуть бути проковтнутими цілими, попередньо розжованими, розчиненими або диспергованими у воді перед вживанням), можливим є вагінальне введення (таблетки для вагінального застосування) та імплантація (стерильні таблетки).

Таблетки для орального застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- таблетки без оболонки,
- таблетки, вкриті оболонкою,
- таблетки кишковорозчинні,
- таблетки з модифікованим вивільненням,
- таблетки шипучі,
- таблетки розчинні,
- таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині,
- таблетки жувальні,
- таблетки для застосування у ротовій порожнині,
- оральні ліофілізати.

5.4. Виробництво таблеток методом прямого пресування

Пряме пресування – це сукупність різних технологічних операцій, які дозволяють покращити фармако-технологічні параметри маси для таблетування та одержати готовий продукт – таблетки.

Напрямки використання:

- пресування сипких АФІ, що володіють хорошою плинністю та спресовуваністю (мають ізодіаметричну форму кристалів);
- пресування активних інгредієнтів із допоміжними речовинами, що корегують фармако-технологічні параметри маси (ковзні, наповнювачі, сухі зв'язувальні речовини);
- примусова подача маси для таблетування на матрицю таблет-пресу;
- спрямована попередня кристалізація речовин.

Одержання таблеток методом прямого пресування

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Порошки з розміром частинок 0,5-1,0 мм зарекомендували себе як ті, що найкраще піддаються пресуванню.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін
Змішування	Досягнення однорідності суміші та рівномірності розподілу активних інгредієнтів у масі. При змішуванні дотримуються правил: до великої кількості активних речовин додають ту, якої у рецептурі найменше;	Змішувач з обертовим корпусом (V-подібний, кубічний, циліндричний тощо) Збірник бін

	отруйні та сильнодіючі речовини у малих кількостях (менше 0,01) додають у вигляді тритурацій; забарвлені речовини і речовини з великою густиною додають в останню чергу. Необхідна тривалість змішування 3-12 хв.	
Таблетування (пресування)	Процес таблетування є автоматизованим, здійснюється на ротаційних (рухома матриця, двостороннє пресування – верхнім і нижнім пуансонами), рідше ексцентрикових (нерухома матриця, спресовування здійснюється верхнім пуансоном) машинах. Таблет-прес (прес інструмент) складається із матриці та двох пуансонів (верхнього і нижнього).	Таблеткова машина Знепилювач
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється формування первинного коміркового пакування із плівки полівінілхлоридної, заповнення комірок таблетками, покриття алюмінієвою фольгою та її фіксація методами термозварювання або термосклеювання. Автоматизоване фасування таблеток у полімерні контейнери / банки зі скломаси / пробірки скляні, полімерні тощо, їхня закупорка.	Автоматична лінія фасування
Одержання	Контроль якості готового	

ГОТОВОГО продукту	продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3), розпадання (2.9.1).	
----------------------	---	--



Рис. 8. Таблет-прес (прес інструмент)

5.5. Виробництво таблеток методом пресування з попередньою грануляцією матеріалу

Грануляція – це процес цілеспрямованого укрупнення частинок матеріалу (суміші АФІ та допоміжних речовин) з метою одержання зерен певної величини, які володіють необхідними значеннями плинності та спресовуваності.

Методи грануляції:

1. Волога грануляція (грануляція продавлюванням / грануляція у високошвидкісних змішувачах-грануляторах).
2. Грануляція суха.
3. Грануляція структурна.

Одержання таблеток методом пресування з попередньою вологою грануляцією

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none">• відважування• подрібнення• просіювання	Здрібнення матеріалу здійснюється з метою усунення наявності агрегатів у масі.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін
Приготування розчину зв'язувальної речовини	У реакторі, що обладнаний паровою оболонкою та мішалкою здійснюється приготування розчину зв'язувальної речовини. Можливим є просте відмірювання необхідної кількості зволожувача.	Реактор Мірник
Змішування (зволоження)	Необхідна тривалість змішування 5-20 хв.	Змішувач з обертовими лопатями (лопатевий,

суміші порошків)		стрічковий змішувачі) Апарат 3 псевдозрідженням сипкого матеріалу Змішувач-гранулятор
Гранулювання	Принцип роботи обладнання полягає у продавлюванні (протиранні) зволоженої маси лопатями (валиками) крізь перфорований циліндр або сито гранулятора (діаметр отворів 3-5 мм). Одержані гранули висушують та піддають повторному гранулюванню (діаметр отворів сита / циліндра 1-2 мм).	Гранулятор (вертикальний / горизонтальний) Сушарка псевдозрідженого шару СП-30 (СП-60), повітряна (полицева) сушарка, сушарка із силікагельною колонкою
Обпудрювання гранул	Додавання антифрикційних допоміжних речовин.	Змішувач з обертовим корпусом (V-подібний, кубічний, циліндричний тощо) Збірник бін
Таблетування (пресування)	Процес таблетування є автоматизованим, здійснюється на ротаційних (рухома матриця, двостороннє пресування – верхнім і нижнім пуансонами), рідше ексцентрикових (нерухома матриця, спресовування здійснюється верхнім пуансоном) машинах. Таблет-прес (прес інструмент) складається із матриці та двох пуансонів (верхнього і нижнього).	Таблеткова машина Знепилувач
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється формування первинного коміркового пакування із плівки	Автоматична лінія фасування

	полівінілхлоридної, заповнення комірок таблетками, покриття алюмінієвою фольгою та її фіксація методами термозварювання або термосклеювання. Автоматизоване фасування таблеток у полімерні контейнери / банки зі скломаси / пробірки скляні, полімерні тощо, їхня закупорка.	
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3), розпадання (2.9.1).	

Метод пресування із попередньою сухою грануляцією передбачає процес збільшення розміру частинок матеріалу шляхом їхнього ущільнення та подальшого подрібнення (утворення порошку або гранул). Зазвичай застосовують метод ущільнення суміші АФІ і допоміжних речовин під тиском під час безперервного проходження між протилежно обертовими валками (рол-компактор, валковий компакт), внаслідок якого формується пластинчаста стрічка. Потім стрічка подрібнюється, утворені порошок / гранули обпудрюються та подаються на таблетування.



Рис. 9. Схематичне зображення процесу утворення пластинчастої стрічки на рол-компакторі

Другим є метод брикетування, при якому суміш порошків пресують у великі проміжні таблетки (брикети) за допомогою надпотужного преса (брикетувальний прес). Брикети подрібнюють за допомогою валкової дробарки / дискового млина. Недоліком сухого гранулювання (особливо методу брикетування) є утворення великої кількості дрібних частинок (пилу), що має суттєвий вплив на текучість гранул, може призводити до розшарування таблетки та неоднорідності дозування АФІ.

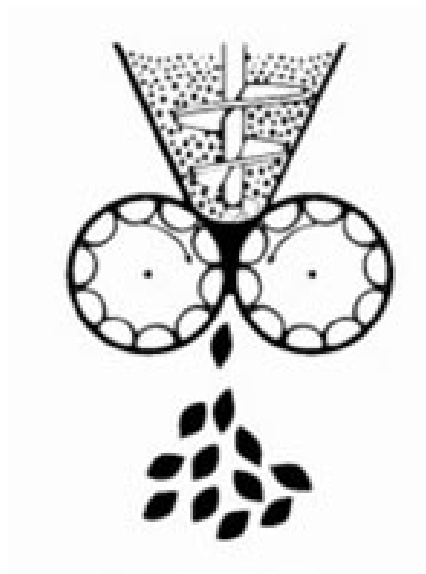


Рис. 10. Схематичне зображення процесу утворення брикет на брикетувальному пресі

Метод пресування із попереднім структурним гранулюванням може здійснюватися у дражувальному котлі (розчин зв'язувальної речовини розбризкується через форсунки при постійному обертанні котла зі швидкістю 30 об/хв), камері розпилювальної сушарки (суспензія допоміжних речовин та зволожувача / розчину зв'язувальної речовини формує гранули), апараті псевдозрідженого шару.

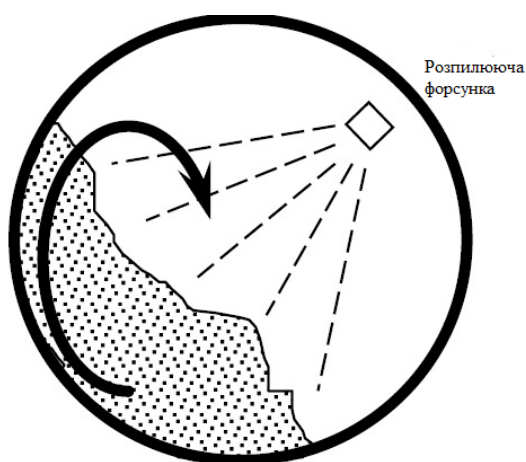


Рис. 11. Схематичне зображення процесу структурної грануляції у дражувальному котлі

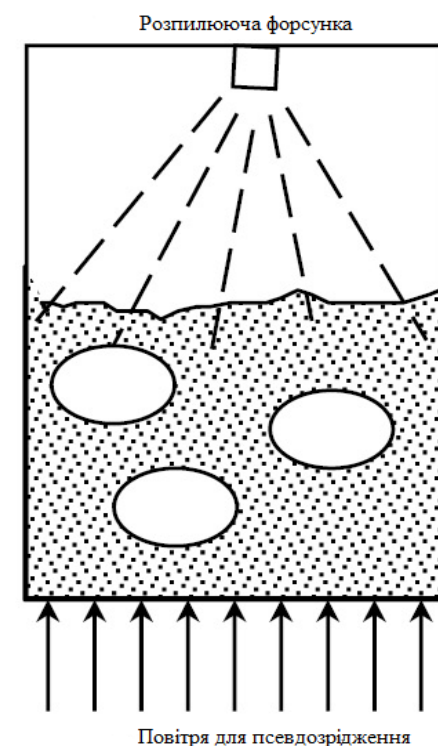


Рис. 12. Схематичне зображення процесу структурної грануляції у апараті псевдозрідженого шару

5.6. Покриття таблеток оболонками

Мета нанесення оболонки на таблетки: захистити її від механічного впливу, чинників навколишнього середовища, замаскувати неприємний смак (гіркий, солоний) та запах активних речовин, захистити слизову оболонку ротової порожнини від можливої подразнювальної / забарвлюючої здатності компонентів рецептури, пролонгувати та локалізувати дію лікарської форми.

Види покриттів для таблеток:

- 1) дражовані (цукрові);
- 2) плівкові;
- 3) пресовані (сухі).

Характеристика видів покриттів для таблеток

Види покриттів	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Дражоване	Нанесення цукрової оболонки проходить у кулястих / еліпсоїдних / циліндричних дражувальних котлах, розміщених під кутом нахилу до горизонталі 30-45°. Попередньо знепилені таблетки-ядра завантажують у кількості 25-30 % від загальної місткості котла. За допомогою форсунок у декілька етапів розбризкують цукрову незабарвлену суспензію при постійному обертанні котла зі швидкістю 18-25 об/хв., а згодом забарвлену. Таблетки-ядра обкачують та сушать. Операції повторюють багаторазово до одержання необхідної за прописом загальної маси лікарської форми. В подальшому таблетки піддають	Дражувальний котел (обдуктор)

	глянсуванню.	
Пресоване	Нанесення пресованого (сухого) покриття здійснюється на таблеткових машинах подвійного пресування, які мають 2 ротори. Метод застосовують для гігроскопічних та чутливих до вологи АФІ.	Таблеткова машина типу «Драйкота»
Плівкове	Плівкове покриття утворюється на поверхні таблетки-ядра після випаровування легколеткого розчинника, використуваного для приготування розчину плівкоутворюючої речовини. Існує 3 методи нанесення плівкового покриття: <ul style="list-style-type: none"> • у дражувальному котлі; • у завислому (псевдозрідженому) шарі; • занурення. 	Дражувальний котел / установка на базі барабану Апарат псевдозрідженого шару Машина фірми «Артур Колтон» із спеціальними металевими перфорованими листами

5.7. Виробництво капсул

Капсули – тверді ЛЗ з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1077, ЕРh 10.0, Vol. 1, Р. 906).

Капсули звичайно призначені для орального застосування, можливим є вагінальне та ректальне введення (вагінальні капсули / ректальні капсули).

Капсули для орального застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- капсули тверді,
- капсули м'які,
- капсули кишковорозчинні,
- капсули з модифікованим вивільненням,
- облатки.

Капсули тверді мають оболонку, що складається з двох попередньо виготовлених частин циліндричної форми, один кінець кожної частини заокруглений і закритий, а інший – відкритий (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1078).



Рис. 13. Капсули тверді

Капсули м'які звичайно мають більш товсту оболонку, ніж тверді капсули, яка складається з однієї частини і має різні форми (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1078): циліндричні, овальні, сферичні, у вигляді тубатин, супозиторіїв ректальних та ін.



Рис. 14. Капсули м'які

Капсули кишковорозчинні (гастрорезистентні) – капсули з відстроченим вивільненням, які мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1079).

Капсули з модифікованим вивільненням – тверді або м'які капсули, які мають у складі вмісту або оболонки або в тому і другому одночасно спеціальні допоміжні речовини, або виготовлені спеціальними методами, що призначені

для зміни швидкості або місця вивільнення діючої речовини або речовин (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1079).

Облатка – лікарська форма із твердою оболонкою, що містить дозу однієї або більше діючих речовин, оболонка якої приготована із прісного тіста, звичайно з рисового борошна, складається із двох попередньо виготовлених циліндричних плоских частин (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1079).



Рис. 15. Облатки

Основні групи допоміжних речовин, використовувани у виробництві оболонки капсул

Група	Приклади (номенклатура)
Формоутворювачі	Желатин ГПМЦ (Гіпромелоза)
Пластифікатори 0,3-1% для капсул твердих 20-40% для капсул м'яких	Гліцерин, полісорбат-80, макрогол 400, триацетин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, сорбітол, мальтит, ксилітол та ін.
Розчинник	Вода очищена
Консерванти	Калію сорбат, метил-, етил- та пропілгідроксибензоат, кислота бензойна, церулезум та ін.
Барвники	<i>Барвники:</i> індигокармін, хіноліновий жовтий, руберозум та ін. <i>Пігменти:</i> титану діоксид, ферум оксид, кальцію карбонат, вугілля активоване та ін.
Коригенти смаку	Фруктоза, цукроза, ксилітол, манітол, сорбітол, лимонна кислота, какао та ін.
Розпушувальні	Натрію крохмаль гліколят, кросповідон, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований та ін.
Ковзні речовини	Колоїдний діоксид кремнію, тальк, макрогол 4000, крохмаль та ін.

Одержання ЛЗ у капсулах твердих

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин (складових оболонки, маси для інкапсулювання): <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	Здрібнення матеріалу здійснюється з метою усунення наявності агрегатів у масі.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін Мірник
Приготування капсульної основи	Із процесом набухання <u>формуотворювачів</u> : Формуотворювач (желатин) поміщають у реактор, заливають холодною водою (15-18°C) та залишають для набухання (1,5-2 год). Розплавляють (45-47°C) при працюючій мішалці. У реактор завантажують допоміжні речовини, продовжуючи перемішування ще 30 хв. Масу залишають у реакторі на 1,5-2 год під вакуумом для видалення бульбашок повітря.	Реактор

	<p>Надалі капсульну масу передають для стабілізації (дозрівання) і витримують за температури 45-60°C 2,5-3 год.</p> <p><u>Без процесу набухання формотворювачів:</u></p> <p>В закритий реактор подають воду очищену та нагрівають до 70-75°C. Послідовно розчиняють допоміжні речовини, завантажують формоутворювач (желатин) при включеній лопатевій мішалці. Масу залишають у реакторі на 1,5-2 год під вакуумом для видалення бульбашок повітря. Надалі капсульну масу передають для стабілізації (дозрівання) і витримують за температури 45-60°C 2,5-3 год.</p>	
Одержання капсул твердих	<p><u>Метод занурення</u></p> <p>Формування оболонки здійснюється за рахунок занурення охолоджених, змазаних олією рам зі штифтами у «вмочувальну ванну» із готовою капсульною масою, їхнього обертання навколо своєї осі, подальшого сушіння та підрізання.</p>	Автомат / напівавтомат для виготовлення капсул твердих Збірник бін
Приготування маси для інкапсулювання	Змішування компонентів пропису, гранулювання, пресування тощо.	Змішувач з обертовими лопатями Змішувач з обертовий корпусом Апарат з псевдозрідженням сипкого матеріалу Змішувач-гранулятор Гранулятор

		(вертикальний / горизонтальний) Сушарка псевдозрідженого шару СП-30 (СП-60), повітряна (полицева) сушарка, сушарка із силікагельною колонкою Таблеткова машина Знепилювач Збірник бін
Інкапсулювання	<u>Стадії та методи наповнення капсул твердих:</u> 1. Орієнтування порожніх капсул. 2. Розкривання порожніх капсул. 3. Наповнення корпуса капсули: • наповнення вдавлюванням; • дисковий метод дозування; • поршневі методи дозування; • трубковий метод дозування; • метод подвійного ковзання; • метод дозувальних циліндрів; • метод дозувальних трубок; • метод наповнення твердими формами. 4. З'єднання і закривання тіла і кришечки капсули. 5. Викидання наповнених	Автомат для наповнення капсул твердих

	твердих капсул.	
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється формування первинного коміркового пакування із плівки полівінілхлоридної, заповнення комірок капсулами твердими, покриття алюмінієвою фольгою та її фіксація методами термозварювання або термосклеювання. Автоматизоване фасування капсул твердих у полімерні контейнери / банки зі скломаси тощо, їхня закупорка.	Автоматична лінія фасування
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3), розпадання (2.9.1).	

Одержання капсул м'яких

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин (складових оболонки, маси для інкапсулювання): <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	Здрібнення матеріалу здійснюється з метою усунення наявності агрегатів у масі.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін Мірник
Приготування капсульної основи	Із процесом набухання <u>формуотворювачів</u> : Формуотворювач (желатин) поміщають у реактор, заливають холодною водою (15-18°C) та залишають для набухання (1,5-2 год). Розплавляють (45-47°C) при працюючій мішалці. У реактор завантажують допоміжні речовини, продовжуючи перемішування ще 30 хв. Масу залишають у реакторі на 1,5-2 год під вакуумом для видалення бульбашок повітря.	Реактор

	<p>Надалі капсульну масу передають для стабілізації (дозрівання) і витримують за температури 45-60°C 2,5-3 год.</p> <p><u>Без процесу набухання формотворювачів:</u></p> <p>В закритий реактор подають воду очищену та нагрівають до 70-75°C. Послідовно розчиняють допоміжні речовини, завантажують формотворювач (желатин) при включеній лопатевій мішалці. Масу залишають у реакторі на 1,5-2 год під вакуумом для видалення бульбашок повітря. Надалі капсульну масу передають для стабілізації (дозрівання) і витримують за температури 45-60°C 2,5-3 год.</p>	
Приготування маси для інкапсулювання	Розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідному розчиннику	Реактор
Одержання капсул м'яких (капсульної оболонки та її наповнення)	<p><u>Крапельний метод</u></p> <p>Характеризується одночасним утворенням капсульної оболонки та її заповнення дозою активного фармацевтичного інгредієнта, густина та в'язкість якого мають бути наближеними до олії, у жиклерному вузлі; за допомогою пульсатора краплі відриваються та надходять в охолоджувач (валезінова олія +4°C); одержані безшовні капсули відокремлюють від олії, промивають і сушать у спеціальних камерах.</p>	Автомат типу «Mark»

	<p><u>Пресування / ротаційно-матричний метод</u></p> <p>Принцип методу полягає у формування стрічок з капсульної маси, їхнього наповнення і з'єднання на матрицях спеціальних обертових барабанів; одержані капсулі мають горизонтальний шов.</p>	Автоматична лінія капсульної машини
Фасування, маркування, пакування	<p>На автоматичній лінії здійснюється формування первинного коміркового пакування із плівки полівінілхлоридної, заповнення комірок капсулами м'якими, покриття алюмінієвою фольгою та її фіксація методами термозварювання або термосклеювання.</p> <p>Автоматизоване фасування капсул м'яких у полімерні контейнери / банки зі скломаси тощо, їхня закупорка.</p>	Автоматична лінія фасування
Одержання готового продукту	<p>Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог Державної фармакопеї України 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3), розпадання (2.9.1).</p>	

5.8. Основні характеристики мікрокапсул

Мікрокапсули – капсули, які складаються із мікроскопічних твердих, рідких або газоподібних активних речовин, що містяться у тонкій капсульній оболонці.

Форма: куляста (для рідких та газоподібних АФІ), овальна або неправильна геометрична (для твердих активних речовин).

Методи мікрокапсулювання:

1. Фізичні (механічне нанесення капсульної оболонки на тверді або рідкі частинки АФІ): дражування, суспендування ядер, метод розпилювання, метод диспергування рідини, вакуумне осадження (гальванізація), метод напилювання, метод екструзії (продавлювання).

2. Фізико-хімічні (фазове розділення в системі рідина-рідина): коацервація, осадження не розчинником, утворення нової фази при зміні температури, розпарювання леткого розчинника, затвердіння розплавів у рідких середовищах, екстракційне заміщення, висушування розпиленням, фізична адсорбція.

3. Хімічні (утворення захисних покриттів навколо ядра активного фармацевтичного інгредієнту): полімеризації, поліконденсації компонентів полімерної оболонки.

Мікрокапсулювання методом висушування розпиленням

Мікрокапсулювання методом висушування розпиленням полягає у високотемпературному сушінні, як правило, вище 100 °С, що забезпечує перетворення рідкого розчину в порошок мікрокапсул контрольованого розміру та морфології.

Для мікрокапсулювання методом висушування розпиленням необхідне спеціалізоване обладнання, яке здійснює процес наступним чином:

1) попередньо підготовлений водний розчин поміщається у камеру подачі матеріалу,

- 2) розчин розпилюється мікрокраплями в сушильній камері,
- 3) сушильна камера має вертикальне положення і з потоком гарячого повітря паралельно розпилювачу; це гаряче повітря за лічені секунди висушує розпилені мікрокраплі, які потрапляють в посудину для збору,
- 4) одночасно сушильна камера збоку з'єднана з сепаратором, який збирає більшу частину утворених мікрокапсул.

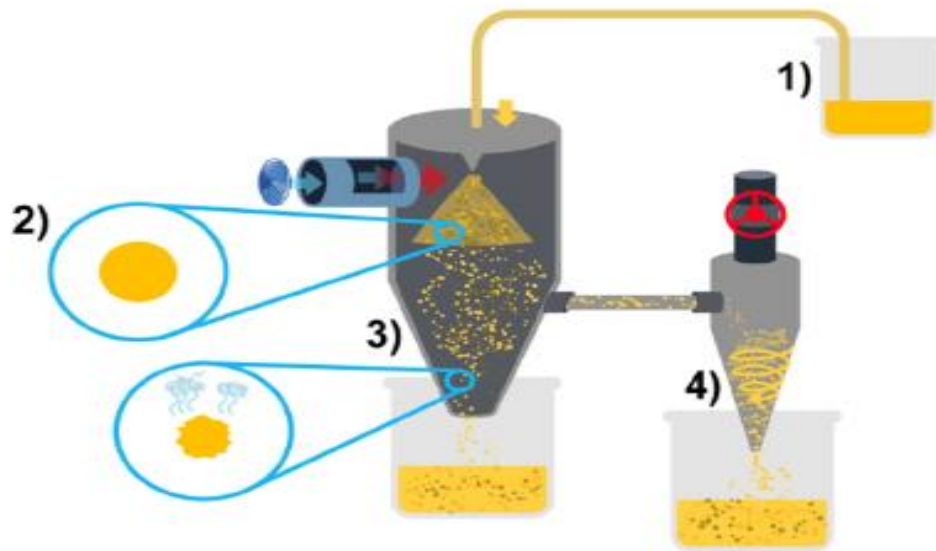


Рис. 16. Схематичне зображення процесу мікрокапсулювання методом висушування розпиленням

Мікрокапсулювання методом екструзії

Мікрокапсулювання методом екструзії складається з наступних етапів:

1) всі капсулюючі матеріали (допоміжні речовини) та АФІ змішуються в розчині, а потім поміщаються в спеціалізоване екструзійне обладнання для формування мікрокапсул,

2) екструзійне обладнання має загострену насадку з певним діаметром, в якій мікрокапсули формуються одна за одною шляхом крапельного витікання; швидкість утворення краплі можна регулювати, створюючи вібрації через насадку, таким чином можна отримати від 100 до 300 мікрокапсул за секунду,

3) ці мікрокапсули потрапляють у розчин для подальшого збору, в результаті чого утворюються мікрокапсули з інклюзивною морфологією матриці.

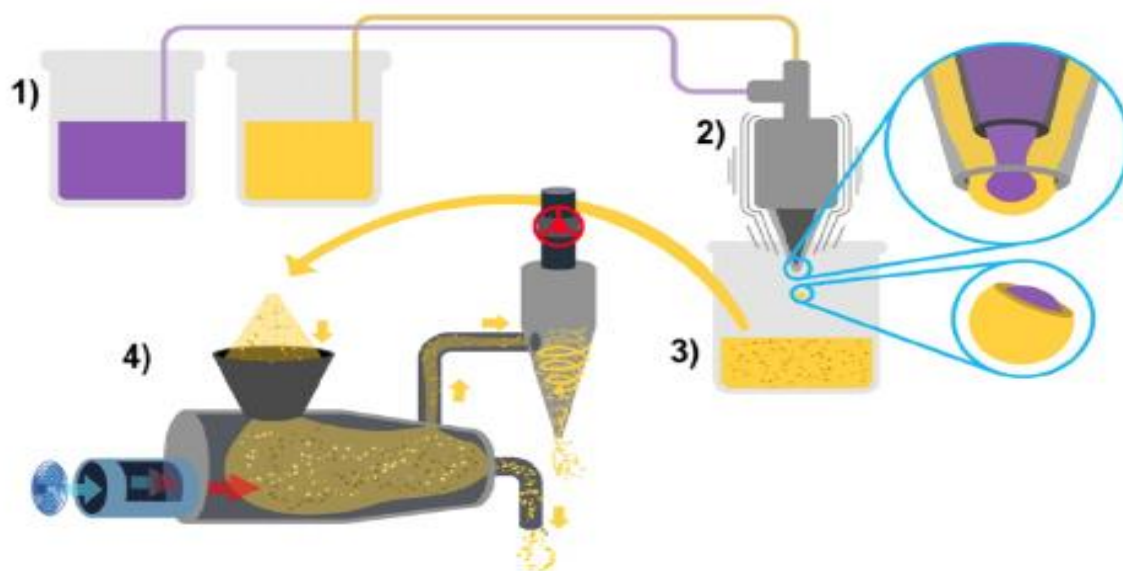


Рис. 17. Схематичне зображення процесу мікрокапсулювання методом екструзії

Мікрокапсулювання методом коацервації

Коацервація визначається як процес об'єднання розчинів та / або макромолекул з протилежними зарядами між собою, наприклад, білків, полімерів, полісахаридів. Ця асоціація прагне до покращення при зміні умов середовища, таких як рН, температура та наявні іони в розчині.

Залежно від кількості інкапсулюючих матеріалів, мікрокапсулювання визначається як проста або складна коацервація. Проста коацервація передбачає використання одного матеріалу, який досягає коацервації за рахунок зневоднення розчину, тоді як складна коацервація передбачає використання декількох матеріалів, які досягають коацервації за рахунок електростатичної взаємодії їхніх зарядів. Основними сполуками, що використовуються для комплексної (складної) коацервації, є полісахариди (альгінати, хітозан, пектин, КМЦ та камедь аравійська) і білки (желатин, сироватковий білок, яєчний альбумін або навіть рослинні білки з сої, гороху, чіа та пшениці).

5.9. Фармако-технологічні випробування твердих лікарських форм

Випробування	Коротка характеристика методу	Критерії прийнятності
Порошки для орального застосування		
Однорідність маси (2.9.5)	Довільно відібрані 20 одиниць ЛЗ зважують кожну окремо та розраховують середню масу.	ЛЗ витримує випробування, якщо не більше 2 із 20 індивідуальних мас відхиляються від визначеної середньої маси однодозового порошку на 10 % (середня маса менше 300 мг), на 7,5 % (середня маса 300 мг і більше). Жодна індивідуальна маса не може відхилитися від визначеної середньої на величину удвічі вищу, ніж припустиме відхилення.
Однорідність вмісту (2.9.6)	Випробування є обов'язковим для порошків в однодозових контейнерах із вмістом АФІ менше 2 мг або 2%. Проводять кількісне визначення діючої речовини у 10 порошках.	ЛЗ витримує випробування, якщо вміст АФІ є у межах 85-115 % від середнього, не більше 1 одиниці виходить за ці межі, жодна з одиниць не виходить за межі 75-125 % від середнього.
Однорідність дозованих одиниць (2.9.40)	Випробування характеризує ступінь однорідності розподілу АФІ. Випробуванню підлягають 10 відібраних одиниць. Для	Обчисленню підлягає приймальне число.

	однокомпонентних та багатокомпонентних порошків використовують розрахунково-ваговий метод.	
Таблетки		
Стираність таблеток без оболонки (2.9.7)	Прилад із барабаном, що містить зігнуту лопать, розташовану між його центром та зовнішньої стінкою. Випробуванню підлягають 10 таблеток (індивідуальна маса більше 650 мг), кількість таблеток, сумарна маса яких є максимально близькою до 6,5 г (індивідуальна маса менше 650 мг).	Максимальна втрата в масі суми таблеток після знесення не повинна перевищувати 1 %.
Стійкість таблеток до роздавлювання (2.9.8)	Прилад із затискачами. Випробуванню підлягають 10 таблеток, поміщених між затискачами на ребро (при відсутності інших вказівок). Визначають мінімальне, середнє, максимальне значення. Для жувальних таблеток – тільки максимальне значення.	Таблетки діаметром 6 мм – не менше 10 Н, 7 мм – не менше 20 Н, 8 мм – не менше 25 Н, 9 мм – не менше 30 Н, 10 мм – не менше 30 Н, 11 мм – не менше 40 Н, 12 мм – не менше 50 Н, 13 мм – не менше 50 Н.
Однорідність маси (2.9.5)	Довільно відібрані 20 одиниць ЛЗ зважують кожену окремо та розраховують середню масу.	ЛЗ витримує випробування, якщо не більше 2 із 20 індивідуальних мас відхиляються від визначеної середньої

		маси таблетки на 10% (середня маса 80 мг і менше), на 7,5% (середня маса 80-250 мг), на 5% (середня маса 250 мг і більше). Жодна індивідуальна маса не може відхилитися від визначеної середньої на величину удвічі вищу, ніж припустиме відхилення.
Однорідність вмісту (2.9.6)	Випробування є обов'язковим для таблеток із вмістом АФІ менше 2 мг або 2% від маси таблетки, таблеток вкритих дражованим або пресованим покриттям. Проводять кількісне визначення діючої речовини у 10 таблетках.	ЛЗ витримує випробування, якщо вміст АФІ є у межах 85-115 % від середнього. Якщо 1 одиниця має вміст у межах 75-125 % випробування повторюють на 20 додаткових одиницях.
Однорідність дозованих одиниць (2.9.40)	Випробування характеризує ступінь однорідності розподілу АФІ. Випробуванню підлягають 10 відібраних одиниць. Для таблеток без оболонки, а також таблеток, вкритих плівковою оболонкою, що містять 25 мг і більше діючої речовини використовують розрахунково-ваговий метод. При кількісному вмісті активного інгредієнту менше 25 мг	Обчисленню підлягає приймальне число.

	<p>– метод прямого визначення. Для таблеток вкритих дражованим або пресованим покриттям використовують метод прямого визначення незалежно від кількісного вмісту АФІ.</p>	
<p>Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм (2.9.3)</p>	<p>Прилад з кошиком Прилад з лопаттю Циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи Проточний прилад (із проточною коміркою з фільтром) Середовище розчинення – вода очищена ($37\pm 0,5$)°С, буферний розчин рН 6,8. Вимірювання проводять за температури 20-25°С.</p>	<p>ЛЗ витримують випробування, якщо за 45 хв у середовище розчинення перейде не менше 75% АФІ.</p>
<p>Розпадання таблеток і капсул (2.9.1)</p>	<p>Прилад з кошиком із сітчастим дном-підставкою (6 циліндричних прозорих трубочок) для таблеток довжиною не більше 18 мм. Для таблеток довжиною більше 18 мм – прилад з жорстким кошиком із сітчастим дном-підставкою (3 циліндричні прозорі трубочки). Середовище: вода очищена (таблетки</p>	<p>ЛЗ витримують випробування, якщо за визначений період часу на сітці приладу відсутній залишок таблеткової маси, є м'який залишок без твердого ядра, наявні фрагменти покриття таблеток. Критерії розпадання: таблетки без оболонки – не більше 15 хв, таблетки вкриті оболонкою (дражоване, пресоване покриття) – не більше 60</p>

	<p>без оболонки; таблетки вкриті оболонкою: дражоване, пресоване покриття; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що розчинна у шлунку; таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині), 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти (таблетки вкриті оболонкою: дражоване, пресоване покриття; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що розчинна у шлунку), 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти та фосфатний буферний розчин рН 6,8 (таблетки кишковорозчинні), вода очищена 15-25°C (таблетки шипучі; таблетки розчинні; таблетки, що диспергуються; оральні ліофілізати).</p>	<p>хв, таблетки вкриті плівковою оболонкою, що розчинна у шлунку – не більше 30 хв, таблетки кишковорозчинні – час стійкості не менше 1 год у кислому середовищі (зазвичай 2 год), не більше 60 хв у фосфатному буферному розчині рН 6,8, таблетки шипучі – не більше 5 хв, таблетки розчинні – не більше 3 хв, таблетки, що диспергуються – не більше 3 хв, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині – не більше 3 хв, оральні ліофілізати – не більше 3 хв.</p>
Капсули		
<p>Однорідність дозованих одиниць (2.9.40)</p>	<p>Випробування характеризує ступінь однорідності розподілу АФІ. Випробуванню підлягають 10 відібраних одиниць. Для твердих капсул, що містять 25 мг і більше діючої речовини використовують</p>	<p>Обчисленню підлягає приймальне число.</p>

	<p>розрахунково-ваговий метод. При кількісному вмісті активного інгредієнту менше 25 мг – метод прямого визначення. Для м'яких капсул, вмістом яких є суспензії, емульсії, гелі використовують метод прямого визначення незалежно від кількісного вмісту АФІ. Для м'яких капсул, вмістом яких є розчини використовують розрахунково-ваговий метод незалежно від кількісного вмісту АФІ.</p>	
Однорідність маси (2.9.5)	<p>Довільно відібрані 20 одиниць ЛЗ зважують кожну окремо та розраховують середню масу. Капсули розкривають, видаляють її вміст та зважують оболонку. Різниця у зважування є масою вмісту капсули. Розраховують середню масу.</p>	<p>ЛЗ витримує випробування, якщо не більше 2 із 20 індивідуальних мас відхиляються від визначеної середньої маси капсули на 10 % (середня маса менше 300 мг), на 7,5 % (середня маса 300 мг і більше). Жодна індивідуальна маса не може відхилитися від визначеної середньої на величину удвічі вищу, ніж припустиме відхилення.</p>
Однорідність вмісту (2.9.6)	<p>Випробування є обов'язковим для капсул із вмістом АФІ менше 2 мг або 2% від маси</p>	<p>ЛЗ витримує випробування, якщо вміст АФІ є у межах 85-115 % від середнього, не</p>

	капсули. Проводять кількісне визначення діючої речовини у 10 капсулах.	більше 1 одиниці виходить за ці межі, жодна з одиниць не виходить за межі 75-125 % від середнього.
Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм (2.9.3)	Прилад з кошиком Прилад з лопаттю Циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи Проточний прилад (із проточною коміркою з фільтром) Середовище розчинення – вода очищена ($37\pm 0,5$)°C, буферний розчин рН 6,8. Вимірювання проводять за температури 20-25°C.	ЛЗ витримують випробування, якщо за 45 хв у середовище розчинення перейде не менше 75 % АФІ.
Розпадання таблеток і капсул (2.9.1)	Прилад з кошиком із сітчастим дном-підставкою (6 циліндричних прозорих трубочок) для капсул довжиною не більше 18 мм. Для капсул довжиною більше 18 мм – прилад з жорстким кошиком із сітчастим дном-підставкою (3 циліндричні прозорі трубочки). Середовище: вода очищена, 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти, шлунковий сік штучний (капсули тверді, капсули м'які),	ЛЗ витримують випробування, якщо за визначений період часу на сітці приладу відсутній залишок капсульної маси, є м'який залишок без твердого ядра, наявні фрагменти оболонки капсули. Критерії розпадання: капсули тверді, капсули м'які – не більше 30 хв, капсули кишковорозчинні – час стійкості не менше 1 год у кислому середовищі (зазвичай 2 год), не більше 60 хв у фосфатному буферному

	0,1 М розчин хлористоводневої кислоти та фосфатний буферний розчин рН 6,8, в окремих випадках фосфатний буферний розчин рН 6,8 з додаванням порошку панкреатину (капсули кишковорозчинні).	розчині рН 6,8.
--	--	-----------------

Тема 6. ВИРОБНИЦТВО М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

6.1. Класифікація м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування

М'які ЛЗ для нашкірного застосування (semi-solid preparations for cutaneous application (англ.), praeparationes molles ad usum dermicum (лат.)) призначені для місцевої дії, або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1098, EPh 10.0, Vol. 1, P. 935).

М'які ЛЗ для нашкірного застосування звичайно призначені для нанесення на шкіру, слизові оболонки (ротової порожнини, носа, офтальмологічні, ректальні, вагінальні м'які лікарські форми), раневі поверхні.

М'які ЛЗ для нашкірного застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- мазі,
- креми,
- гелі,
- пасти,
- припарки,
- пластирі лікувальні,
- пластирі нашкірні.

Мазі – це м'які ЛЗ для нашкірного застосування, що складаються із однофазної основи, в якій можуть бути дисперговані тверді або рідкі речовини (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1099).

Креми – багатофазні ЛЗ, що містять ліпофільну і водну фази (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1100).

Гелі – м'які ЛЗ, що складаються із рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1100).

Пасти – це м'які ЛЗ для нашкірного застосування, що містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1100).

Припарки – це ЛЗ, що складаються з гідрофільної втримуючої тепло основи, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1100).

Пластирі лікувальні – еластичні ЛЗ, що містять одну або більше діючих речовин, розроблені для утримання діючої речовини або речовин у тісному контакті зі шкірою, так щоб ці речовини могли адсорбуватися повільно або діяти як захисні або кератолітичні засоби (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1100).

Пластирі нашкірні – еластичні ЛЗ, що містять одну або більше діючих речовин, розроблені для утримання діючої речовини або речовин у тісному контакті зі шкірою, так щоб ці речовини могли надавати місцеву дію (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1101).

Також м'які ЛЗ для нашкірного застосування можна поділити на певні підгрупи:

- мазі: гідрофобні, водо-емульсійні, гідрофільні;
- креми: ліпофільні, гідрофільні;
- гелі: ліпофільні, гідрофільні.

6.2. Допоміжні речовини у виробництві м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування

Допоміжні речовини у виробництві м'яких ЛЗ для нашкірного застосування повинні забезпечувати необхідну масу та оптимальні реологічні параметри (неньютонівський тип течії, певна структурна в'язкість, псевдопластичні та тиксотропні властивості) ЛЗ, виявлення необхідного терапевтичного ефекту відповідно до мети використання.

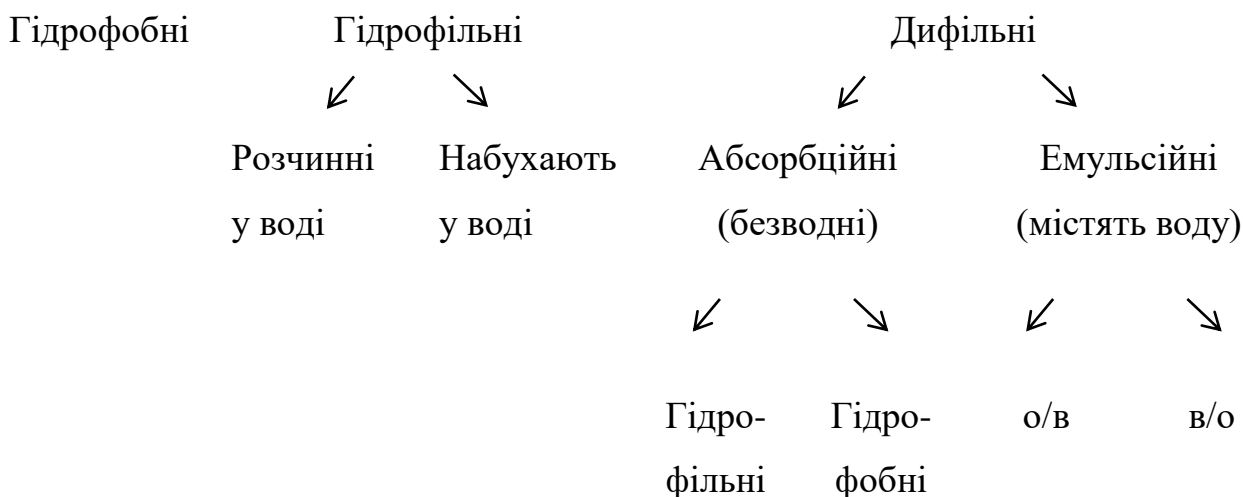
В'язкість є мірою опору рідини пересуванню одного її шару відносно іншого під дією зовнішніх сил. Неньютонівський тип течії означає, що в'язкість лікарської форми при заданій температурі та тиску не лишається постійною, а залежить від швидкості деформації. Тиксотропія – явище, яке характеризується оборотним відновленням зв'язків між частинками та макромолекулами після руйнування (процес відображає петля гістерезиса).

Допоміжні речовини класифікують залежно від їхнього призначення:

- *м'які основи-носії*;
- *речовини, що підвищують температуру плавлення та в'язкість основ* (парафін, спермацет, воски, макроголи 4000-6000 та ін.);
- *розчинники: гідрофобні* (мінеральні та рослинні олії, бензилбензоат та ін.), *гідрофільні* (вода, етанол, ізопропанол, макроголи 200-600, пропіленгліколь, гліцерин та ін.);
- *емульгатори: типу о/в* (натрію лаурилсульфат, емульгатор № 1, полісорбати та ін.), *типу в/о* (вищі жирні спирти, спени, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат та ін.);
- *гелеутворювачі* (альгінова кислота, натрію альгінат, похідні целюлози, макроголи 1500-8000, бентоніт, желатин та ін.);
- *консерванти* (бензойна кислота, бензалконію хлорид, парабени та ін.);
- *антиоксиданти* (α -токоферол, бутилгідроксианізол, бутилгідрокситолуол, етилендіамінтетраоцтова кислота, натрію метабісульфіт та ін.);
- *солюбілізатори* (гідрофільні поверхнево-активні речовини та ін.);
- *регулятори рН* (лимонна кислота та ін.).

6.3. Класифікація основ м'яких лікарських засобів для наскірного застосування

Основи для м'яких ЛЗ класифікують залежно від їхньої спорідненості з водою:



Гідрофобні основи:

- Жирові основи. Тваринні жири (жир свинячий, жир бичачий).
- Рослинні олії (кокосова, пальмова, пальмоядрова олії, масло какао).
- Гідрогенізовані жири (гідрожир, комбіжир).
- Вуглеводневі основи (вазелін, парафін, петролатум, нафта нафталанська, озокерит, церезин).
- Поліетиленові та поліпропіленові гелі.
- Воски (віск бджолиний жовтий і білий, спермацет).
- Основи, що містять силікони (есилон-4; есилон-5).
- Основи, що містять кремнію діоксид (кремнію діоксин колоїдний).

Гідрофільні основи:

- Мазеві основи природних полісахаридів (МЦ, натрію КМЦ).
- Мазеві основи природних білків (желатинові гліцерогелі, колаген).
- Поліетиленоксидні основи (ПЕО).
- Гелі ПВП.
- Гелі ПВС.

- Полімери та кополімери акрилової та метакрилової кислот (карбопол, карбомер).
- Розчини олігоєфірів (ефіри багатоатомних спиртів (гліцерину, сорбіту, діетиленгліколю та ін.) з багатоосновними кислотами (винною, лимонною та ін.)).
- Гелі глинистих мінералів (каолінит, бентоніт).
- Фітостеринові основи.

Дифільні основи:

Абсорбційні:

- Гідрофобні основи – це безводні композиції гідрофобних компонентів у поєднанні з безводним ланоліном або іншими поверхнево-активними речовинами, здатні інкорпорувати воду з утворенням емульсії (вода/олія).
- Гідрофільні основи – безводні композиції гідрофільних речовин з поверхнево-активними речовинами (ПЕО + цетиловий спирт, бентоніти + МЦ та ін.).

Емульсійні:

- Типу олія/вода – натрію лаурилсульфат + цетиловий спирт + холестерин + вазелін + вода; ПЕО-4000 + стеариновий спирт + гліцерин + натрію лаурилсульфат + вода.
- Типу вода/олія – емульсійна консистентна основа (вазелін + вода + емульгатор Т-2); вода + емульсійний віск + вазелін; вазелін + вода + сорбітан олеат.

6.4. Виробництво м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування

Одержання м'яких ЛЗ

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP. Нестерильні м'які лікарські форми готують у D класі чистоти виробничих приміщень. М'які ЛЗ, що призначені для нанесення на раневі поверхні, офтальмологічні мають бути стерильними (готують у C або A класах чистоти виробничих приміщень).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	Здрібнення матеріалу здійснюється з метою усунення наявності агрегатів у масі. Просіювання інгредієнтів необхідне, якщо активні речовини входять до м'якого ЛЗ у вигляді суспензії. Стадія включає розчинення у воді або компоненті маzewої основи АФІ (для одержання м'якого ЛЗ у вигляді емульсії або розчину). Приготування концентрату суспензійного м'якого ЛЗ полягає у змішуванні / гомогенізації з частиною або окремою складовою основи нерозчинного активного	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін Мірник Реактор РПА (роторно-пульсаційний апарат)

	інгредієнту.	
Підготовка основи	Розчинення або сплавлення компонентів основи із подальшим видаленням механічних домішок фільтруванням.	Реактор, котел, електрокотел Друк-фільтр
Введення активних фармацевтичних інгредієнтів в основу	Профільтровану розплавлену основу переводять у основний реактор, куди додають розчинені у воді або компоненті мажевої основи АФІ.	Реактор-змішувач (якірна, турбінна, планетарна, рамна мішалки)
	Гомогенізація (для суспензійних м'яких ЛЗ)	Мазетерки (дискова, валкова, жорнова) РПА (роторно-пульсаційний апарат)
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється фасування м'яких лікарських засобів у полімерні контейнери / банки зі скломаси тощо, їхня закупорка. Поковання м'яких лікарських форм у туби: металеві (алюмінієві, внутрішня поверхня яких вкрита захисним лаком, зовнішня – емалевою фарбою, на яку наносять маркування), полімерні (поліетилен, поліпропілен, полівінілхлорид). До туби можуть додаватися аплікатори (відповідно до призначення лікарського засобу)	Автоматична лінія фасування (шнекові, поршневі дозувальні машини) Тубонаповнювальна машина
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: ефективність антимікробних консервантів (5.1.3), мікробіологічна чистота	

	нестерильних лікарських засобів і субстанцій для фармацевтичного застосування (5.1.4), стерильність (2.6.1), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), вимірювання консистенції методом пенетрометрії (2.9.9), визначення в'язкості (відносна в'язкість) методом ротаційної віскозиметрії (2.2.10).	
--	--	--

Тема 7. ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ

7.1. Характеристика, класифікація і основи промислового виробництва пластирів

Пластирі лікувальні та пластирі нашкірні складаються із липкої основи, яка може бути забарвлена і містити одну або більше діючих речовин, нанесених однорідним шаром на відповідну підкладку, виготовлену з натуральних або синтетичних матеріалів.

Пластирі нашкірні та лікувальні випускаються різних розмірів, які безпосередньо пристосовані відповідно їхнього призначення, пластирі лікувальні також можуть випускатися у вигляді великих аркушів, які необхідно розрізати перед застосуванням (ДФУ 2.0, Том.1, С. 1100, 1101).

Залежно від складу пластирі класифікують на:

- *свинцеві* (свинцево-смоляні і свинцево-воскові);
- *смоляно-воскові*;
- *каучукові*;
- *рідкі (шкірні клеї)*.

Технологія пластирів визначається їхньою групою.

Пластирі свинцеві. В основі промислового способу одержання лежить *реакція омилення жирів свинцю оксидом в присутності води при температурі кипіння суміші.*

- *Простий свинцевий пластир* – містить свинцю оксид, олію соняшникову, жир свинячий очищений, воду очищену. Свинцю оксид подрібнюють у дрібний порошок, просіюють через шовкове плетене сито та змішують з водою очищеною. Суміш з'єднують із попередньо розплавленими жирами у емальованому реакторі (з паровою оболонкою та потужною мішалкою) при поступовому додаванні невеликими порціями гарячої води та постійному перемішуванні до переходу кольору пластирної масу

у білуватий. Масу очищають від гліцерину та видаляють воду при нагріванні.

- *Пластир свинцевий складний* (пластир свинцево-смоляний) – містить пластиру свинцевого простого 85 частин (основа) + каніфоль + олії терпентинна.
- *Пластир епіліновий 4%* (пластир свинцево-восковий) – містить пластиру свинцевого простого 51 частина (основа) + епіліну цитрату + ланолін безводний + віск бджолиний + вода очищена.
- *Пластир «Уреапласт»* (пластир свинцево-восковий) – містить пластиру свинцевого простого 25 частин (основа) + сечовина + вода очищена + віск бджолиний + ланолін.

Пластирі смоляно-воскові. В основі промислового способу одержання лежить процес сплавлення восків (парафін) із смолами (каніфоль), які надають масі липкості.

- *Мозольний пластир* – містить кислоту саліцилову + каніфоль + парафін + петролатум.

Пластирі каучукові. Містять у своєму складі натуральний невулканізований або синтетичний каучук.

- *Лейкопластир.* Містить каучук натуральний (основа), каніфоль (надає пластирній масі липкості), цинку оксид (підсушуюча дія, нейтралізація смоляних кислот каніфолі), ланолін безводний, парафін рідкий (пластифікатори), неозон Д («антистаритель» каучуку), бензин (розчинник). Нанесення пластирної маси на тканину здійснюється за допомогою клеєпромазувальної машини.
- *Лейкопластир бактерицидний.*
- *Пластир перцевий.* Містить суміш екстракту перцю стручкового густого, екстракту беладони густого, настойки арніки з ланоліном, яка гомогенізована із попередньо розчиненими у бензині каучуком та каніфоллю. Нанесення пластирної маси на тканину здійснюється за допомогою установки УСПЛ-1.

- *Гірчичник*. Містить порошок гірчичний, розчин каучуку натурального у бензині. Пластирна маса наноситься на папір за допомогою установки безперервної дії.

Тема 8. ОСНОВИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ТА ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

8.1. Визначення лікарських засобів для ректального та вагінального застосування, їхня класифікація

ЛЗ для ректального застосування призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії. Вони можуть бути використані також з діагностичною метою (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1094, EPh 10.0, Vol. 1, P. 933).

ЛЗ для ректального застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

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

Супозиторії – тверді однодозові ЛЗ. Форма, об'єм і консистенція супозиторіїв мають відповідати ректальному застосуванню. Вони містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у підхожій основі, яка може розчинятися або диспергуватися у воді або плавитися при температурі тіла (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1094).

Ректальні капсули (супозиторії з оболонкою) – тверда однодозова лікарська форма, в основному подібна до м'яких капсул за визначенням, можуть мати ковзну оболонку. Мають бути гладкими, однорідними за зовнішнім виглядом і мати подовжену форму (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1095).

Ректальні розчини, емульсії та суспензії – рідкі лікарські форми, призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або

місцевої дії, також можуть бути використані з діагностичною метою. Випускаються у однодозових контейнерах, що мають бути пристосованими для введення ЛЗ в пряму кишку або спорядженими підходящим аплікатором (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1095).

Порошки й таблетки для ректальних розчинів або суспензій – однодозові ЛЗ, які розчиняють або диспергують у воді або в інших підходящих розчинниках безпосередньо перед застосуванням, після розчинення або диспергування мають відповідати вимогам, що висуваються до ректальних розчинів або суспензій, відповідно (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

М'які ЛЗ для ректального застосування – креми, гелі і мазі, які є однодозовими ЛЗ у контейнерах, споряджених підходящим аплікатором (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

Ректальні піни – лікарська форма, що складається із великого об'єму газу, диспергованого у рідині, містить одну або більше діючих речовин, поверхнево-активні речовини, що забезпечують утворення піни, та призначення для введення у нижню частину прямої кишки (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096, 1112).

Ректальні тампони – тверда однодозова лікарська форма, призначена для уведення у нижню частину прямої кишки на певний час (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

ЛЗ для вагінального застосування можуть бути рідкими, м'якими або твердими і призначені для застосування у піхву з метою забезпечення місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідній основі (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1080, EPh 10.0, Vol. 1, P. 940).

ЛЗ для вагінального застосування класифікують (згідно ДФУ 2.0) на:

- песарії;
- вагінальні таблетки;
- вагінальні капсули;
- вагінальні розчини, емульсії та суспензії;
- таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій;

- м'які ЛЗ для вагінального застосування
- вагінальні піни;
- вагінальні тампони лікувальні.

Песарії – тверді однодозові ЛЗ. Вони можуть бути різної форми, звичайно яйцеподібної, за об'ємом і консистенцією мають відповідати вагінальному застосуванню. Вони містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у підходящій основі, яка може розчинитися або диспергуватися у воді або плавитися при температурі тіла (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1080).

Вагінальні таблетки – тверда однодозова лікарська форма, загалом подібна до таблеток без оболонки або таблеток, вкритих плівковою оболонкою (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1081).

Вагінальні капсули (песарії з оболонкою) – тверда однодозова лікарська форма, загалом подібна до м'яких капсул, може мати різну форму, звичайно яйцеподібну, повинна бути гладкою і однорідною за зовнішнім виглядом (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1081).

Вагінальні розчини, емульсії та суспензії – рідкі лікарські форми, призначені для місцевої дії, зрошування або для використання з діагностичною метою, випускаються у однодозових контейнерах, які пристосовані для введення ЛЗ у піхву або споряджені підходящим аплікатором (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1081).

Таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій – однодозові ЛЗ, які розчиняють або диспергують у воді безпосередньо перед застосуванням, після розчинення або диспергування мають відповідати вимогам, що висуваються до вагінальних розчинів або суспензій, відповідно (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1082).

М'які ЛЗ для вагінального застосування – мазі, креми або гелі, які є однодозовими ЛЗ у контейнерах, споряджених підходящим аплікатором (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1082).

Вагінальні піни – лікарська форма, що складається із великого об’єму газу, диспергованого у рідині, містить одну або більше діючих речовин, поверхнево-активні речовини, що забезпечують утворення піни, та призначення для введення у піхву (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1082, 1112).

Вагінальні тампони лікувальні – тверда однодозова лікарська форма, призначена для введення у піхву на певний час (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1082).

Супозиторії та пєсарії – дисперсні системи, що складаються з основи (дисперсійного середовища) та АФІ (дисперсної фази). Вони є твердими при кімнатній температурі, а при температурі тіла розплавляються (розчиняються) для вивільнення активних речовин.

8.2. Основи для супозиторіїв та пєсаріїв

Основи для супозиторіїв та пєсаріїв (складають 80-99 % загальної маси лікарської форми) класифікують залежно від їхньої спорідненості з водою:

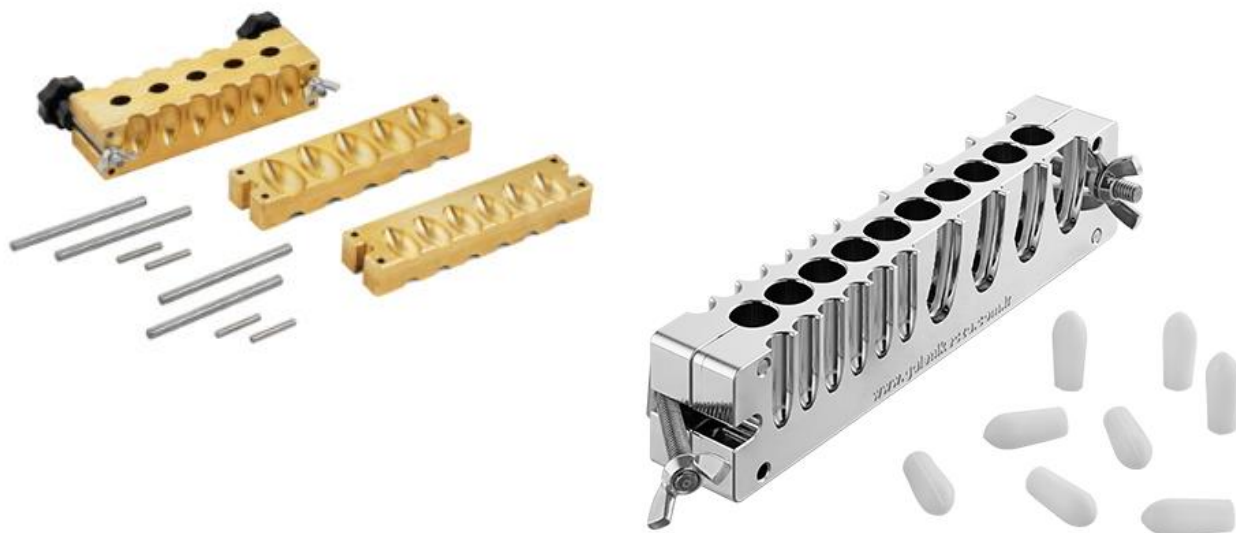
Гідрофобні	Гідрофільні	Дифільні
Масло какао та його сплави Гідрогенізовані жири та їхні сплави Твердий жир Бутирол Вітепсол Імхаузен Новата та ін.	Желатино-гліцеринові основи Мильно-гліцеринові основи ПЕО основи Гліцерогелі похідних целюлози Carbowax Supropharm	<ul style="list-style-type: none"> • Абсорбційні • Емульсійні Поверхнево-активні речовини: полісорбат, гліцеролу моностеарат, емульгатор №1 (Lanette), емульгатор Т2, ланолін безводний. Witepsol S Твердий жир типів В, С, Е Fattibase та ін.

8.3. Виробництво супозиторіїв та песаріїв

Одержання супозиторіїв та песаріїв методом виливання

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	Здрібнення матеріалу здійснюється з метою усунення наявності агрегатів у масі. Просіювання інгредієнтів необхідне, якщо активні речовини входять до ЛЗ у вигляді суспензії. Стадія включає розчинення у воді або компоненті основи АФІ (для одержання емульсії або розчину). Приготування концентрату суспензійного ЛЗ полягає у змішуванні / гомогенізації з частиною або окремою складовою основи нерозчинного активного інгредієнту. Фільтрування концентрату.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін Мірник Реактор Колоїдний млин Капроновий фільтр
Підготовка основи	Розчинення або сплавлення компонентів основи із подальшим видаленням механічних домішок фільтруванням.	Реактор Друк-фільтр
Введення концентратів в	Профільтровану розплавлену основу переводять у основний	Реактор-змішувач (якірна, турбінна,

основу	реактор, куди додають концентрати.	планетарна, рамна мішалки)
	Гомогенізація (для суспензійних ЛЗ).	РПА (роторно-пульсаційний апарат) Багаторядні роликові гомогенізатори Колоїдний млин Роторнобильний млин
Фасування, маркування, пакування	На автоматичній лінії здійснюється фасування (дозування) розплавленої супозиторної маси у сформовані комірки із полівінілхлоридної плівки / алюмінієвої фольги та їхнє термозварювання / термосклеювання.	Автоматична лінія Servac 200S i Sarong 200S
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів і субстанцій для фармацевтичного застосування (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3, 2.9.42), розпадання (2.9.2).	



Форма для виливання песаріїв

Форма для виливання супозиторіїв

Рис. 18. Форми для виливання супозиторіїв та песаріїв

Одержання супозиторіїв та песаріїв методом пресування

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP (не нижче D класу чистоти виробничого приміщення).	
Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин: <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання 	Охолоджені супозиторні основи (3-5°C) подрібнюють до середньо-дрібного порошку, та просіюють крізь плетене сито. Як допоміжні речовини до маси для пресування вводять наповнювачі, ковзні. АФІ є термолабільними, або несумісними із розплавленою основою.	Ваги Млини кульовий та стрижневий, дисмембратор, мікромлин Вібросито Збірник бін

Змішування	Шляхом змішування досягають однорідності маси для пресування.	Змішувач з обертовим корпусом (V-подібний, кубічний, циліндричний тощо) Збірник бін
Пресування	Здійснюється на ексцентрикових таблеткових машинах із застосуванням охолоджених матриці та пуансонів відповідних форм.	Таблеткова машина
Фасування, маркування, пакування	Автоматизоване фасування супозиторіїв / песаріїв у сформовані комірки із полівінілхлоридної плівки / алюмінієвої фольги та їхнє термозварювання / термосклеювання.	Автоматична лінія фасування
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів і субстанцій для фармацевтичного застосування (5.1.4), однорідність дозованих одиниць (2.9.40), однорідність вмісту (2.9.6), однорідність маси (2.9.5), розчинення (2.9.3, 2.9.42), розпадання (2.9.2).	

**8.4. Фармако-технологічні випробування лікарських засобів для
ректального та вагінального застосування**

Випробування	Коротка характеристика методу	Критерії прийнятності
Розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2)	<p>Прилад для визначення розпадання супозиторіїв і песаріїв, із пластмасовим циліндром, всередині якого містяться 2 перфоровані диски із нержавіючого металу (відстань між дисками 30 мм).</p> <p>Середовище – вода очищена 36-37°C.</p> <p>Випробуванню підлягають 3 супозиторія або песарія.</p>	<p>ЛЗ витримує випробування якщо всі досліджувані зразки розпалися.</p> <p>Супозиторії та песарії на гідрофобних основах – не більше ніж 30 хв, на гідрофільних та дифільних основах – не більше ніж 60 хв.</p>
Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм (2.9.3)	<p>Прилад з кошиком</p> <p>Прилад з лопаттю</p> <p>Циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи</p> <p>Проточна комірка</p> <p>Середовище розчинення – вода очищена (37±0,5) °C.</p>	<p>ЛЗ для вагінального застосування витримують випробування, якщо за 45 хв у середовище розчинення перейде не менше 75 % АФІ.</p> <p>Супозиторії та песарії на гідрофільних основах – не більше 60 хв.</p>
Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв (2.9.22)	<p>Прилад зі скляною трубкою та пластмасовим (металевим) стрижнем.</p> <p>Середовище – вода очищена (36,5±0,5) °C.</p>	<p>ЛЗ витримує випробування за умови тривалості плавлення (розм'якшення) не більше 15 хв.</p>
Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних	Проточний прилад (із проточною коміркою з	ЛЗ для ректального (вагінального)

дозованих форм (2.9.42)	фільтром) Середовище розчинення – вода очищена, буферний розчин (37±0,5) °С.	застосування витримує випробування, якщо ступінь розчинення активного фармацевтичного інгредієнту за 45 хв перебування у середовищі розчинення складає не менше ніж 75 %.
Однорідність маси (2.9.5)	Довільно відібрані 20 одиниць ЛЗ зважують кожну окремо та розраховують середню масу.	ЛЗ витримує випробування, якщо не більше 2 із 20 індивідуальних мас відхиляються від визначеної середньої маси супозиторії або песарії на 5%. Жодна індивідуальна маса не може відхилитися від визначеної середньої на величину удвічі вищу, ніж припустиме відхилення.
Однорідність вмісту (2.9.6)	Проводять кількісне визначення діючої речовини у 10 супозиторіях або песаріях.	ЛЗ витримує випробування, якщо вміст АФІ є у межах 85-115 % від середнього, не більше 1 одиниці виходить за ці межі, жодна з одиниць не виходить за межі 75-125 % від середнього.

Тема 9. ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

9.1. Визначення лікарських засобів, що знаходяться під тиском

ЛЗ, що знаходяться під тиском – ЛЗ, що знаходяться у спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин та виходять з контейнера у вигляді аерозолю, рідини або м'якої піни, плівки (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

Аерозоль – дисперсія твердих або рідких частинок в газі, розмір яких має відповідати призначенню лікарського засобу (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

Піна – лікарська форма, що складається із великого об'єму газу, диспергованого у рідині, звичайно містить одну або більше діючих речовин, поверхнево-активні речовини, що забезпечують утворення піни з рідкого ЛЗ, що знаходиться у контейнері під тиском, безпосередньо під час застосування (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1112).

ЛЗ, що знаходяться під тиском можуть бути класифікованими за призначенням (згідно ДФУ 2.0) на:

- ЛЗ для інгаляцій,
- рідкі ЛЗ для нашкірного застосування,
- порошки для нашкірного застосування,
- назальні лікарські форми,
- вушні ЛЗ,
- піни лікувальні.

9.2. Класифікація пропелентів

Пропеленти – зріджені під тиском газу, стиснуті газу або низько киплячі рідини, що створюють тиск, необхідний для виходу ЛЗ з контейнера (ДФУ 2.0, Том. 1, С. 1096).

Пропеленти класифікують:

1. Залежно від тиску насиченої пари:

- основні – самостійно створюють у контейнері тиск не менше 2 атм. (0,2 МПа) (фреон-12, -12В1, -13, -13В1, -22, -23, -115, -124а, - 134, - 142в, - 143а, -152а, -218, -318, пропан, ізобутан та ін.);
- допоміжні – самостійно створюють у контейнері тиск менше 1 атм. (0,1 МПа) (фреон-11, -12В2, -21, -112, -112а, -113, -114, - 114В2, -123, бутан).

2. Залежно від агрегатного стану газу:

1) Зріджені газу:

- фторорганічні сполуки (фреони) – поєднуються з багатьма органічними розчинниками, погано розчинні у воді;
- насичені вуглеводні пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан) – стабільні у водних розчинах, горючі;
- хлоровані вуглеводні (етилхлорид, вінілхлорид, метилхлорид та ін.) – мають низький тиск пари (окрім вінілхлориду), використовуються для зменшення тиску в суміші з іншими пропелентами.

2) Стиснуті газу (азот, азоту оксид, вуглецю діоксид) – нерозчинні або обмежено розчинні у дисперсних середовищах, змішуються з водою, гліцерином, гліколями, поліетиленоксидом тощоне горючі, хімічно інертні, нетоксичні, недорогі, проте тиск в аерозольному контейнері знижується внаслідок виходу продукту.

3) Леткі органічні розчинники (метилхлорид, етиленхлорид та ін.) – допоміжні пропеленти.

9.3. Аерозольні контейнери. Типи аерозольних систем.

Аерозольна упаковка складається з контейнера (балона), що містить концентрат і пропелент, який герметично закритий клапанно-розпилювальним пристроєм.

Аерозольні контейнери			
↓	↓	↓	↓
Металеві контейнери	Скляні контейнери	Пластмасові контейнери	Комбіновані контейнери
Найчастіше виробляють алюмінію, внутрішня поверхня захисним (Ерохурphenol, Mikoflex).	Використовують з скло марок НС-1 та НС-2, поверхня захисною поліетиленовою або полівінілхлоридною плівкою.	Матеріал балону: поліпропілен, поліетилен, поліформальдегід та ін. Непридатні для використання при необхідності	створення великого внутрішнього тиску.
Загальна місткість 3-3000 мл.	Загальна місткість до 300 мл.		

Матеріал контейнера повинен бути сумісним з його вмістом

Клапанно-розпилювальний пристрій забезпечує евакуацію вмісту аерозольного контейнера та герметичність його зберігання.

Стандартна клапанно-розпилювальна система має наступні елементи:

- *Розпилювач*
- *Корпус* (забезпечує кріплення на контейнер)
- *Прокладка (ніпель)* (герметизує місце з'єднання отвору у корпусі зі штоком)
- *Шток* (подає вміст контейнера у розпилювач)

- Пружина (повертає шток у вихідне положення для закриття клапана)
- Манжета (утримує разом усі деталі системи, окрім розпилювача)
- Сифонна трубка (подає вміст контейнера з нижньої частини до клапана)

Типи аерозольних систем



Двофазна система

Вміст контейнера складають пари пропеленту, концентрат та розчинений у ньому (або змішаний з ним) пропелент.

Евакуація вмісту контейнера відбувається за умови вищого внутрішнього тиску у порівнянні з атмосферним.

Наприклад, плівкоутворювальні аерозолі.



Трифазна система

Вміст контейнера складають пари пропеленту, пропелент та концентрат (розчин, емульсія, суспензія).

Наприклад, піни лікувальні, суспензійні аерозолі.

9.4. Виробництво лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Одержання ЛЗ, що знаходяться під тиском

Технологічні стадії та операції	Коротка характеристика	Обладнання, що використовується
Підготовка виробництва	Включає підготовку приміщення, повітря, обладнання, персоналу та технологічного одягу відповідно вимог GMP.	
Підготовка аерозольних контейнерів	Проводять миття, ополіскування, оброблення парю та сушіння аерозольних	Мийна машина

(балонів)	контейнерів.	
<p>Підготовка активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • відважування • подрібнення • просіювання • відмірювання 	<p>Здрібнення та просіювання АФІ відповідно до призначення: до 40-50 мкм (суспензійні аерозолі), 5-10 мкм (інгаляційні аерозолі-суспензії).</p>	<p>Ваги Млини кульовий та стрижневий, мікромлин Вібросито Збірник бін Мірник</p>
Одержання концентрату	<p>Розчинення АФІ у розчиннику або у пропеленті. Диспергування активного інгредієнту у нелеткому розчиннику (для суспензій). Звільнення розчину від домішок.</p>	<p>Реактор Відстійник Друк-фільтр, центрифуга</p>
<p>Фасування концентрату у аерозольні контейнери (балони) / герметизація балонів</p>	<p>Перед наповненням контейнери продувають стерильним стисненим повітрям. Методи фасування: 1. Низькотемпературний спосіб. 2. <u>Наповнення під тиском</u> (у наповнені концентратом, герметизовані клапанно-розпилювальним пристроєм, контейнери нагнітається під тиском обраний пропелент). 3. Метод наповнення стиснутими газами. 4. Метод наповнення розчинними стиснутими газами. Методи герметизації: 1. Закатка шляхом обертового руху роликів навколо шийки контейнеру.</p>	<p>Автоматична лінія Пристрій для закріплення клапанно-розпилювального пристрою</p>

	2. Використання розтискних цанг.	
Наповнення контейнерів пропелентом	Дозування пропеленту здійснюється під тиском. Здійснюють контроль якості на міцність та герметичність аерозольних контейнерів ($45\pm 5^{\circ}\text{C}$ протягом 15-20 хв (скляні контейнери), 5-10 хв (металеві контейнери)), сушіння та зважування.	Дозатор роторного або лінійного типів Водяна ванна Автоматичні ваги
Маркування	Наклеювання етикеток із зазначеними номером серії та теміном придатності ЛЗ, способу застосування, запобіжних заходів, кількості діючої речовини в одній дозі (для дозованих пристроїв).	Автоматична лінія
Одержання готового продукту	Контроль якості готового продукту здійснюється відповідно вимог ДФУ 2.0: вимірювання тиску всередині контейнера (пропелент – стиснуті гази, методи зазначена у монографії на лікарських засіб), перевірка контейнера на герметичність, визначення виходу вмісту контейнера, лікарські засоби для інгаляцій: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних частинок (2.9.18), однорідність дози, що доставляється (для дозованих інгаляторів під тиском), доза дрібнодисперсних частинок (2.9.18, для дозованих інгаляторів під тиском), число	

	доз в одному інгаляторі (для дозованих інгаляторів під тиском).	
--	---	--

ЖИТЕПАТҮПА

1. Bachu, R. D., Chowdhury, P., Al-Saedi, Z. H., Karla, P. K., & Boddu, S. H. (2018). Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. *Pharmaceutics*, *10*(1), 28. doi: 10.3390/pharmaceutics10010028.
2. Design and Processing of Particulate Products (2016). Cambridge University Press, pp. 228 – 272. DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139017558.009>
3. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. V.1. 1730 p.
4. Gorantla, S., Rapalli, V. K., Waghule, T., Singh, P. P., Dubey, S. K., Saha, R. N., & Singhvi, G. (2020). Nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and translational opportunity. *RSC advances*, *10*(46), 27835-27855. doi: 10.1039/d0ra04971a.
5. Jaszczur, M., & Młynarczykowska, A. (2020). A general review of the current development of mechanically agitated vessels. *Processes*, *8*(8), 982. <https://doi.org/10.3390/pr8080982>
6. Nagai, N., & Otake, H. (2022). Novel drug delivery systems for the management of dry eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 114582. doi: 10.1016/j.addr.2022.114582.
7. Niño-Vásquez, I. A., Muñoz-Márquez, D., Ascacio-Valdés, J. A., Contreras-Esquível, J. C., Aguilar, C. N., Rodríguez-Herrera, R., & Flores-Gallegos, A. C. (2022). Co-microencapsulation: a promising multi-approach technique for enhancement of functional properties. *Bioengineered*, *13*(3), 5168-5189. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037363>
8. Powder Dry Granulation Process. URL: <https://www.pelletspheronizerextruder.com/roll-compact.html>
9. Rudraswamy, S., Godhi, B. S., Shankar, H. P. J., Kenganora, M., & Sumana, M. N. (2021). Detailed understanding of different extraction methods for the research

on medicinal plants. *Indian Journal of Oral Health and Research*, 7(1), 14-20.
DOI: 10.4103/ijohr.ijohr_3_21

10. Types of Reactors: Basic and Pharma Classification. URL: <https://pharmagxp.com/process-engineering/types-of-reactors/>
11. Yang, Y., & Lockwood, A. (2022). Topical ocular drug delivery systems: Innovations for an unmet need. *Experimental Eye Research*, 218, 109006. doi: 10.1016/j.exer.2022.109006. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35248559.
12. Алейник С. Л. Розробка складу та технології песаріїв з пробіотичною активністю.: дис. докт. філос.: 226 – Фармація, промислова фармація. Київ, 2023. 219 с.
13. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 1. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
14. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 2. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
15. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 3. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
16. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 4. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.
17. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 5. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.

18. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
19. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
20. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
21. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
22. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів : наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 // Офіційний вісник України від 2006. № 47.
23. Стандарт. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика» СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Міністерство охорони здоров'я України, Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України», Київ, 2020. 338 с.
24. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів ВНЗ: у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. 2013. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.