

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ТА
ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ФПО

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**
НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для практичних занять
провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»
частина I
(видання друге, допрацьоване і доповнене)

Запоріжжя
2016

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» І частина для практичних занять провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» склали співробітники кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО: доц. Андреева Г.Т., ас. Нагорна Н.О., ст. викл. Смойловська Г. П., проф. Мазулін О.В.

Рецензенти:

завідувач кафедри технології ліків,
професор, д.фарм.н.

Гладишев В.В.

завідувач кафедри органічної
і біоорганічної хімії,
професор, д. фарм.н.

Коваленко С.І.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» І частина (видання друге, допрацьоване і доповнене) для практичних занять розглянутий та затверджений:

на засіданні кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО (протокол № 9 від 25.12. 2015 р.)

цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін (протокол № 5 від 21.01.2016 р.)

Центральною методичною радою ЗДМУ (протокол № 3 від 10.03.2016 р.)

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 1. Сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів	6
Тема 2. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво.	21
Тема 3. Біофармація – теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів	37
Тема 4. Врахування взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві) та зберіганні	50
Тема 5. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків різного типу дисперсної системи. Лікарські форми з рідким дисперсним середовищем.	68

ВСТУП

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» для практичних занять І частина для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» розроблено згідно з типовим навчальним планом, затвердженим МОЗ України, зміненими робочим навчальним планом інтернатури зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

На даний час фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва. Біофармацевтична концепція сприяє розвитку різних наукових біологічних напрямків, суттєво збагачує виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволяє отримувати фармацевтичну продукцію класичних (звичайних) ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення. Також актуальним є впровадження стандартів GMP при різних виробничих умовах.

Навчальний посібник для практичних занять дисципліни «Фармацевтична технологія» І частина надає знання інтернам з питань щодо міжнародних стандартів якості виробництва ліків, фармацевтичних факторів та їх вплив на біологічну доступність ліків, стан справ у сучасному виробництві ліків у цілому та по відношенню до лікарських засобів з рідким дисперсним середовищем.

Під час роботи з матеріалом провізори-інтерни поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблений з урахуванням другого видання Державної фармакопеї України; 4 доповнення до першого видання Державної фармакопеї України та зміненням навчального плану та робочої програми дисципліни.

Перелік скорочень

АІФ	–	Активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	–	Біологічно активні речовини
БД	–	Біологічна доступність
ВМС	–	Високомолекулярна речовина
ГЛБ	–	Гідрофільно-ліпофільний баланс
КЗО	–	Коефіцієнт збільшення об'єму
ЛЗ	–	Лікарський засіб
ЛП	–	Лікарський препарат
ЛР	–	Лікарська речовина
ЛФ	–	Лікарська форма
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МЦ	–	Метилцелюлоза
НАП	–	Належна аптечна практика
ПАР	–	Поверхнево активна речовина
ПВП	–	Полівінілпіролідон
ТПС	–	Терапевтичні пероральні системи
ТС	–	Терапевтична система
ТТС	–	Трансдермальні терапевтичні системи
ЦНС	–	Центральна нервова система
ШКТ	–	Шлунково-кишковий тракт

Тема 1. Сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів

Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Визначення сучасного рівень розвитку фармацевтичної галузі, зокрема виробництва лікарських препаратів, в Україні та загалом у світі, рівень запровадження новітніх технологічних процесів при виготовленні ліків у сучасному виробництві. Сформулювати у провізорів-інтернів уяву про лікарські терапевтичні системи та цілеспрямовану доставку ліків.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Лікарські терапевтичні системи для перорального, трансдермального та інфузійного застосування.
2. Цілеспрямована доставка ліків (ліпосоми, наночастки, нанокапсули).

Інформаційний матеріал

Лікарські терапевтичні системи для перорального, трансдермального та інфузійного застосування.

Спрямована доставка лікарських речовин до органів, тканин чи клітин дозволяє значно знизити токсичність лікарських речовин й економно їх витратити.

ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ - ліки нового типу, які, на відміну від традиційних, характеризуються пролонгованою дією, контрольованим вивільненням діючих речовин та їх цільовим транспортом до мішені. Іншими словами, це пристрої, що містять АФІ, елемент, що контролює їх вивільнення за повною терапевтичною програмою, та платформу, на якій розміщена система. ТС використовуються як для місцевого, так і для системного лікування пацієнтів з різними захворюваннями.

З урахуванням шляху введення ТС поділяють на:

- пероральні,
- ін'єкційні,
- для імплантації,
- трансдермальні та ін.

З урахуванням механізму вивільнення АФІ їх поділяють на:

- пасивні, в яких вивільнення речовин здійснюється за рахунок дифузії відповідно до градієнта концентрації;
- активні, в яких вивільнення АФІ здійснюється під дією набухання чи біодеструкції в організмі.

У самостійну групу можна виділити системи, що самопрограмуються, вивільнення з яких відбувається за ендосигналом (інсуліновмісні системи, що реагують на рівень глюкози в крові).

ТС з контрольованим вивільненням забезпечують швидке досягнення й тривале підтримання на одному рівні терапевтичної концентрації АФІ у плазмі крові, сталість фармакологічного ефекту. Застосування ТС цього типу, як правило, дає можливість знизити курсову дозу, усунути подразливу дію АФІ на ШКТ, зменшити кількість проявів побічних ефектів. Зазвичай в системах з регульованим вивільненням використовують полімерні матриці або насоси як пристрої, що забезпечують задану швидкість вивільнення АФІ. Доставка АФІ до заданої ділянки організму здійснюється в кілька стадій: вивільнення АФІ із системи, її дифузія в локальний кровотік, транспортування до відповідного органу.

Прикладом пасивних ТС можуть бути Окусерт, Прогестасерт, Трансдерм та ін. В активних ТС дія запрограмована ззовні або самопрограмується. Такі ТС високовартісні, тому не отримали поширення в медичній практиці. На відміну від звичайних ЛП, вони не розпадаються відразу після введення в організм; час функціонування ТС чітко відповідає тривалості необхідної дії; характеризуються значною тривалістю вивільнення діючої речовини і певною швидкістю її надходження в організм. Перевага ТС полягає в тому, що їх одноразове введення в організм забезпечує пролонговану дію (від декількох діб до декількох років). У той же час застосування

деяких ТС пов'язана з певними проблемами: можлива токсичність або біологічна несумісність імплантата; виникнення нових продуктів при руйнуванні біодеструктивних полімерів; необхідність хірургічного втручання при введенні та видаленні імплантатів; болісні відчуття, спричинені наявністю імплантатів; висока вартість, зумовлена вартістю полімеру, складністю процесу виготовлення; необхідність застосування спеціальних заходів безпеки, щоб уникнути витікання АФІ при введенні системи; труднощі, що виникають при вилученні системи.

ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ (ТТС).

Трансдермальний шлях введення лікарських речовин дозволяє звести до мінімуму варіабельність терапевтичного ефекту, знизити ефект пресистемного метаболізму в печінці, застосовувати речовини з вузьким терапевтичним індексом і коротким періодом напівіснування, а також виключити можливість передозування в початковий період терапії та пов'язану з цим частоту прояву побічної дії. ТТС дозволяють швидко створювати необхідну терапевтичну концентрацію лікарських речовин у крові, а в разі появи побічної дії - припинити їх введення. Підвищення чи зниження дозування лікарських речовин при цьому досягається шляхом накладання або видалення додаткових смужок ТТС. Жоден інший тип існуючих терапевтичних лікарських систем не забезпечує такого простого регулювання дози лікарської речовини.

При використанні ТТС уся доза речовини, що знаходиться поза організмом, лише контактує з ним, тому цю лікарську форму можна розглядати як одну з найбільш простих і безпечних. Процес абсорбції речовини через шкіру залежить від інтенсивності кровопостачання й хімічного складу поверхні шкіри. При використанні ТТС необхідно враховувати фізико-хімічні властивості лікарських речовин, фізіологічний стан поверхні шкіри (запалення, ступінь ушкодження рогового шару, проникність) та інші чинники. Каротин, який утворюється в клітинах епідермісу, визначає його стійкість до різних механічних, фізичних і хімічних впливів. Він же є основним чинником «непроникності» шкіри для більшості речовин, що існують

у природі. Ліпіди, що викидаються сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів, утворюють на поверхні шкіри жирову плівку, яка забезпечує непроникність і бактерицидність шкіри. Обмеженням для використання ТТС є те, що лікарські речовини повинні в низьких концентраціях виявляти терапевтичну активність і легко проникати через шкіру, при цьому швидкість і ступінь їх проникнення залежить від її функціонального стану.

В основу існуючих класифікацій ТТС покладені технологічний і фармакокінетичний принципи.

Основним принципом створення ТТС є регулювання швидкості надходження лікарської речовини через шкіру, незважаючи на індивідуальні розбіжності в її проникності. Для забезпечення постійного вивільнення лікарської речовини з ТТС у них є резервуар і напівпроникна мембрана, що регулює швидкість надходження речовин на межу поділу «лікарська форма - шкіра». Постійність вивільнення регулюється характеристиками мембрани (товщина, пористість, набухання та ін.).

ТТС, поміщена на шкіру, утворює подвійний шар - власне мембрану і шкіру, що виконує функції мембрани. Інтенсивність проникнення лікарської речовини через шкірний бар'єр багато в чому визначається фізико-хімічними властивостями пенетранту: розчинністю, коефіцієнтом розподілу, рН тощо. Процес абсорбції через шкіру залежить також від розчинності лікарської речовини у воді та жирах. Жиророзчинні лікарські речовини легко проникають у шкіру, утримуються жировою клітковиною, лише незначна їх кількість проникає у кров'яне русло. Жирова клітковиона шкіри є бар'єром на шляху дифузії водорозчинних лікарських речовин у системне коло кровообігу. Отже, коефіцієнт розподілу лікарських речовин у системі о/в має першорядне значення при розробленні складу ТТС. Швидкість дифузії залежить від ступеня іонізації лікарських речовин. Неіонізована молекула лікарської речовини дифундує через шкіру швидше, ніж іонізована. Розмір молекул лікарської речовини також впливає на здатність проникати крізь біологічні та полімерні мембрани. Природа допоміжних речовин, які

використовуються в технології ТТС, має визначальний вплив на швидкість і повноту вивільнення лікарських речовин. Для прискорення шкірної абсорбції та підвищення розчинності погано розчинних речовин застосовують гліцерилмоноолеат, монометиловий етер етиленгліколю, метилпіролідон, полівінілпіролідон, формахід та ін. Активатори всмоктування повинні сприяти вивільненню лікарських речовин із системи, стимулювати черезшкірну абсорбцію лікарських речовин. Вони повинні вивільнятися із системи і бути сумісними з її компонентами, бути хімічно стійкими під час зберігання, нетоксичними і фармакологічно індиферентними; не повинні подразнювати шкіру.

Нині здійснюється промисловий випуск ТТС зі скополаміном – трансдерм В (США), що забезпечує вивільнення скополаміну зі швидкістю 0,5 мг протягом 3 днів, для профілактики і лікування морської хвороби. При його застосуванні морська хвороба не виникала у 75% пацієнтів. Побічні явища проявлялися лише незначним зменшенням слиноутворення. Водночас пероральне введення скополаміну по 300–600 мкг 4 рази на добу супроводжується тахікардією, різким зниженням слиновиділення, сонливістю.

ТТС Трансдерм-Нітро і Нітро-Дур - це багатошарова ламінована система мембран товщиною 0,2 мм. Зовнішній шар цих систем складається з алюмінізованого поліетілену, що запобігає потраплянню в ТТС вологи і випаровуванню нітрогліцерину. Резервуар містить нітрогліцерин і лактозу у в'язкій силіконовій рідині. Мембрана виготовлена із співполімеру етилен-вінілацетат іпронікна для нітрогліцерину. Адгезивний шар виготовлений із силіконового каучуку. Кількість нітрогліцерину, доступна для шкірної абсорбції, визначається розміром ТТС. Терапевтичною дозою вважають вивільнення нітрогліцерину, що дорівнює 0,5 мг/см² за 24 год.

ТТС «Котапрес» забезпечує поступове вивільнення клонідину протягом тижня і здатна замінити дворазовий прийом звичайних таблеток клонідину по 0,5 мг або одноразовий прийом таблеток пролонгованої дії, що містять 0,25 мг АФІ.

Номенклатура АФІ, що вводяться в ТТС, з кожним роком розширюється. Фірмою «Алза» (США) розроблена ТТС для застосування при пародонтозі, що містить тетрациклін. Фірмою «Циба-Джейджи» розроблені ТТС з блокаторами бета-адренорецепторів (окспренололом, метопрололом), тривалість дії яких перевищує 24 год. Створені ТТС, що містять похідні бензодіазепіну (діазепам, нітрозепам, медазепам, німетазепам, лоразепам та ін.). ТТС Дурогесин (Бельгія) містить 0,1–2% фентанілу в 40% водному розчині етанолу, загущеному гідроксипропілцелюлозою.

Фірма «Молекулон Біотех» (США) виготовляє ТТС на основі поропластика, що являє собою молекулярну губку. Використання цієї мембрани дозволило включити до складу ТТС АФІ для лікування стенокардії, а також протиінфекційні, протиалергічні та анальгетичні речовини. Отже, цілеспрямоване постачання лікарських речовин в організм хворого у формі ТТС забезпечує оптимальний прояв їх фармакологічного впливу і дозволяє проводити індивідуальну терапію.

ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ З АДРЕСНОЮ ДОСТАВКОЮ АФІ. Системи спрямованого транспорту АФІ складаються з 3 основних компонентів: компонента-носія (біосумісного природного або синтетичного полімеру), діючої речовини, приєднаної до носія чи включеної до нього та специфічної речовини, що забезпечує власне процес спрямованого транспортування, специфічного «впізнавання» і зв'язування речовин. При спрямованому транспортуванні АФІ не лише досягає заданого органа (тканини), але й концентрується в ньому. Вибіркове накопичення АФІ в осередку ураження дозволяє підвищити ефективність, знизити їх витрачання, усунути можливий небажаний вплив на здорові органи і тканини. Системи, що забезпечують спрямовану доставку АФІ, мають відповідати таким вимогам: носій повинен бути біологічно інертним (переважно з полімерного матеріалу, що руйнується біологічно); мати субмікроскопічні розміри, добру проникну здатність та органоспецифічність; мати високу ємність різних діючих речовин;

забезпечувати захист діючих речовин від руйнування; акумулювати АФІ в місці дії та вивільняти їх у терапевтичних дозах; доставка АФІ в орган-мішень повинна здійснюватися пасивним чи активним способом; процес виготовлення системи має бути простим у технологічному плані; вона повинна мати тривалий період зберігання і вводитися без порушення стерильності при повній відсутності токсичності й алергенності. Слід зазначити, що нині відсутні системи доставки, які відповідали б згаданим вимогам. При створенні систем для цілеспрямованого введення АФІ використовують такі підходи: біохімічний (введення АФІ безпосередньо у хворий орган (тканину) і фізіологічний (використання різних кон'югатів АФІ, застосування зовнішніх впливів на речовину після введення системи). При біохімічному підході вишукуються можливі шляхи модифікації молекули АФІ з утворенням її попередника - проліків, що в організмі перетворюються на активну речовину. Для ефективною реалізації такого принципу необхідне легке транспортування попередника до місця дії, швидке всмоктування у місці дії; селективне і швидке перетворення його на активну речовину в заданій ділянці; досить тривала наявність активної речовини в місці дії з метою забезпечення необхідного фармакодинамічного ефекту.

При фізіологічному підході використовується можливість досягнення селективного введення АФІ за рахунок варіювання розмірів їх носіїв. При в/в введенні колоїдних носіїв (напр. ліпосом, наночастинок) можна підібрати розміри частинок так, що понад 90% уведеної лікарської речовини буде потрапляти в певний орган (легені або печінку).

Використовуючи кон'югати АФІ, при розробленні систем доставки застосовують системи медіаторів різних рецепторів організму. Специфічні процеси, що проходять на клітинному рівні (взаємодія системи антитіло - антиген), можна використовувати для приєднання АФІ до розчинних макромолекул і колоїдних часток - носіїв лікарських речовин. Цей підхід базується на забезпеченні селективного поглинання носія тканиною або вивільнення АФІ з носія в заданій ділянці. З цією метою використовують підвищену

температуру, світло, магнітне поле, електромагнітне випромінювання. Напр., світло може використовуватися для активації проліків, що містяться в шкірі або прилеглих тканинах. Застосування місцевої гіпертермії можливе з метою вивільнення протипухлинної речовини, введеного в ліпосоми. Впливом магнітного поля можна створити умови для накопичення магнітокерованих частинок у певних органах і тканинах. Традиційні препарати з контрольованим вивільненням призначені для цільового транспортування й забезпечення транспаренхімальної міграції АФІ. Терапевтичні системи призначаються для спрямованого транспортування АФІ, забезпечення лізосомального транспортування.

ТЕРАПЕВТИЧНІ ПЕРОРАЛЬНІ СИСТЕМИ. Для забезпечення оптимального режиму лікування багатьох захворювань, включаючи й хронічні, необхідно підтримувати постійні концентрації лікарських речовин у плазмі крові.

З розроблених ТПС найбільш перспективною є оральна осмотична система «Орос» - таблетку, вкриту перфорованою оболонкою з ацетату целюлози. Вивільнення лікарської речовини із неї здійснюється таким чином. Вода проникає всередину таблетки крізь напівпроникну мембрану (швидкість проникнення визначається структурою та властивостями мембрани). Потім відбувається розчинення лікарської речовини, що знаходиться в ядрі. Осмотичний тиск, що виникає при цьому, збільшується пропорційно кількості молекул або іонів в одиниці об'єму розчину. Під дією осмотичного тиску насичений розчин лікарської речовини викидається через невеликий отвір у мембрані. Доки підтримується насичена концентрація лікарських речовин у системі, швидкість проникнення розчинника в таблетку і швидкість вивільнення розчиненої лікарської речовини залишаються постійними. Далі, при повному розчиненні лікарської речовини, відбувається поступове зниження швидкості вивільнення речовини. Якщо отвір у мембрані досить малий, то осмотичний тиск, що виникає при розчиненні лікарської речовини, певною мірою підвищується. При застосуванні добре розчинної лікарської речовини відбувається швидке розведення насиченого

розчину і різке зниження швидкості вивільнення. Час встановлення постійної швидкості вивільнення лікарських речовин з терапевтичної системи «Орос» має велике значення, оскільки тривалість перебування системи в ШКТ лімітована.

Слід зазначити, що не всі лікарські речовини за своїми фізико-хімічними властивостями можуть бути використані в осмотичних терапевтичних системах. У деяких випадках додається осмотично активна допоміжна речовина (частіше натрію хлорид або маніт, який змішують із вмістом ядра таблетки у певному співвідношенні) або використовується двокамерна осмотична система, яка складається з ядра і резервуара, відокремленого від нього за допомогою непроникної еластичної мембрани. Важливим критерієм осмотичних пероральних терапевтичних систем є вибір полімеру для виготовлення напівпроникної мембрани. Мембрана не тільки контролює швидкість вивільнення лікарських речовин, але й забезпечує постійний об'єм розчинника в процесі розчинення ядра. Мембрана повинна мати достатню механічну щільність і бути стійкою до дії вмісту ШКТ. Для виготовлення мембран найчастіше використовують ацетат целюлози. Проникність мембрани регулюють за допомогою пластифікаторів або інших допоміжних речовин гідрофільної природи. Розмір отвору мембрани становить 250–500 мкм, який роблять за допомогою лазерної техніки. Осмотична система «Орос», що містить 85 мг індометацину, забезпечує відносно постійну концентрацію лікарської речовини у крові хворих протягом 18 год. Результати клінічного застосування довели її вищу ефективність при лікуванні остеоартритів і ревматоїдних артритів порівняно з традиційною лікарською формою - таблетками; відзначалося зниження проявів побічних ефектів з боку ЦНС і ШКТ. Ніфедипін - діюча речовина препарату Осмо-Адалат поступово і рівномірно розподіляється в кишечнику, забезпечуючи його стабільну концентрацію у крові пацієнта протягом доби. До оральних осмотичних систем типу «Орос» варто також віднести системи з метопрололом фумаратом, діамоксом, діурамідом та інші.

Цілеспрямована доставка ліків (ліпосоми, наночастки, нанокапсули).

Наноматеріали, нанобіоматеріали - нанорозмірні штучно синтезовані матеріали, модифіковані з метою надання їм біосумісності з живими середовищами, або наномодифіковані матеріали біологічного походження. У медичній практиці можливе їх використання з метою:

- ранньої діагностики захворювань;
- цільової і адресної доставки лікарських препаратів;
- відновлення пошкоджених органів і тканин.

Для надання синтетичним наноматеріалам додаткових функцій, наприклад, здатності зв'язуватися зі специфічними білками в організмі, захисту від агрегації, більш високої розчинності у воді, часто використовується прийом хімічної модифікації поверхні таких частинок.

Наночастинка - ізольований твердофазний об'єкт, що має чітко виражену межу з навколишнім середовищем, розміри якого в усіх трьох вимірах становлять від 1 до 100 нм. Тверді частки розміром менше 1 нм відносять до кластерів, більше 100 нм - до субмікронних частинок.

Розвиток біомедичної науки і біотехнологій призвели до створення нових способів доставки лікарських речовин, наприклад, ліпосом, наносом (нанорозмірних ліпосом) та інших нанокапсул, а також багатофункціональних, у тому числі магнітних наночасток.

Істотна відмінність нових типів лікарських форм від стандартних полягає у можливості реалізації на їх основі технологій адресної доставки ліків до певних тканин, клітин та внутрішньоклітинних органел.

Суть адресної доставки полягає у тому, що власне лікарська речовина, а частіше спосіб її доставки (вектор, контейнер) модифікуються молекулами, що можуть розпізнати рецептори на клітинах-мішенях. Універсальними молекулами, що розпізнають поверхню клітини-мішені, можуть бути антитіла. Завдання

фармацевтичної науки полягає у встановленні знань, проти яких поверхневих антигенів клітини їх потрібно конструювати.

Завдяки широкому розвитку фундаментальних біомедичних досліджень, антигенні портрети клітин стають все більш детальними, що дозволяє знаходити відмінності одних клітин від інших на підставі характеристик їхньої поверхні. Присутність молекул, здатних до розпізнавання на поверхні вектора, дозволяє йому сконцентруватися в заданій ділянці (пухлині, вогнищі запалення, біля зони ішемії) і доставити туди лікарську речовину.

На відміну від звичайного введення лікарської речовини та її поширення по всьому організму, спрямована доставка дозволяє знизити дозу ліків і мінімізувати їх вплив на інші клітини. Під час агресивної терапії пухлин, аспект адресної доставки високотоксичних онкологічних препаратів набуває особливого значення. Додатково з'являється можливість управляти вивільненням ліків з контейнера.

Нанокapsули (коллоїдосоми) - наночастки, що складаються з полімерної, ліпідної або іншої оболонки, яка оточує її внутрішню порожнину або вміст. Зазвичай нанокapsули являють собою сферичні порожні частинки, оболонка яких утворена полімерами або фосфоліпідами (в цьому випадку вони називаються ліпосомами або наносомами), а всередині знаходиться низькомолекулярна речовина. Оболонка нанокapsул може бути виготовлена також з інших матеріалів, наприклад, гідроксиапатиту або силікату кальцію, а також певним чином організованих молекул ДНК. Нанокapsули повинні бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати капсульовану речовину від небажаного впливу. Розміри нанокapsул зазвичай не виходять за межі 100 нм, а мікрокapsул - 600 мкм. Нанокapsули мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у такі "закриті" зони організму, як головний мозок.

Нанокapsули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих біологічно активних речовин: лікарських препаратів (у тому числі нерозчинних у воді або нестабільних), пептидів і білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів та цитокінів.

Діапазон капсульованих речовин широкий - від засобів протипухлинної терапії та морфогенетичних білків кісткової тканини до засобів косметології. Для цільової доставки поверхня нанокапсул може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами.

Ліпосоми є одними з найбільш зручних нанокапсул. Ліпосоми - мікроскопічні везикули з рідким вмістом, оточені однією або кількома ліпідними бішаровими мембранами.

Мембрану ліпосом зазвичай формують з тих самих фосфоліпідів, що входять до складу біологічних мембран: фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину. Це дозволяє досягти повної біосумісності ліпосом. Ліпосоми готують різними способами, наприклад, піддаючи суміш фосфоліпідів та води впливу ультразвуком, заморожування та відтаювання, екструзії через фільтри з нанорозмірними порами.

Останнім часом для отримання ліпосом використовують технологію супер-критичних розчинів. За допомогою цих методів можна отримати багатошарові ліпосоми, а також великі й дрібні одношарові ліпосоми. Розміри ліпосом, залежно від методу їх виготовлення, можуть бути від кількох мікрон до десятків нанометрів (наносоми). Якщо при виготовленні ліпосом використовується водний розчин лікарської речовини, то частина цього розчину виявляється замкнутою всередині ліпосомального контейнера і у вигляді такої лікарської форми вводиться у організм людини. Це важливо в тих випадках, коли вводиться токсична сполука, наприклад, протираковий агент, або якщо лікарську речовину необхідно захистити від руйнування до моменту її доставки до цілі. Неполлярні органічні лікарські сполуки вбудовуються в мембрану ліпосоми і також можуть доставлятися спрямовано. Для спрямованої доставки вмісту ліпосом до їх поверхні ковалентно пришивають адресні молекули, наприклад, антитіла до поверхневих білків клітин-мішеней. Пришивки молекул поліетиленгліколю захищає самі ліпосоми від захоплення клітинами імунної системи і, таким чином, збільшує час перебування ліпосом в кровотоці.

Мембрана ліпосом може зливатися з клітинної мембраною, що призводить до внутрішньоклітинної доставки їх вмісту. Ліпосоми доставляють лікарську речовину в клітини або шляхом злиття з їх мембраною, або за рахунок ендоцитозу. Ліпосоми як наноконтейнери для лікарських речовин застосовуються у медицині та фармації при лікуванні раку, а також у складі косметичних засобів.

Перспективними також є підходи доставки нанокапсул всередині еритроцитів та бактерій.

Практична робота

1. Пластир трансдермальний з гіпоксеном, містить наступні допоміжні речовини у матриксному шарі: розчин натрію метабісульфіту в пропіленгліколі, спирт етиловий, полівініл піролідон К30. Поясніть призначення допоміжних речовин та запропонуйте склад підкладкового шару та захисного покриття.

2. Розроблено трансдермальний пластир загальною площею 25 см², що включає підкладковий шар, матриксний шар і світлонепроникне захисне покриття. Матриксний шар містить суміш мексидолу 2 мг / см² і допоміжних речовин: пропіленгліколь, ПВП ВМС К90, спирт етиловий 95%. Охарактеризуйте можливий склад структурних шарів розробленого пластиру.

3. Існує декілька лікарських форм з нікотинном для лікування нікотинової залежності. Однією з них є терапевтична система складу: нікотину 15,75 мг; тригліцериди середнього ланцюгу, акрилатний сополімер, поліетилентерефталатна плівка 19 мкм, акриловий адгезійний розчин, калію гідроксид, натрію кроскармелоза, алюмінію ацетилацетонат, поліетилентерефталатна плівка 100 мкм. Визначіть функції допоміжних речовин у лікарській формі даного складу.

Еталон вирішення практичного завдання

1. Пластир трансдермальний з гіпоксеном, містить наступні допоміжні речовини у матриксному шарі: розчин натрію метабісульфіту в пропіленгліколі, спирт етиловий, полівініл піролідон К30. Поясніть призначення допоміжних речовин та запропонуйте склад підкладкового шару та захисного покриття.

Матриксний шар трансдермального шару повинен містити суміш діючої лікарської речовини і адгезиву, який при натисненні склеюється зі шкірою, допомагає проходженню крізь мембрану та має дифузійний зв'язок зі шкірою.

Полівінілпіролідон К30 виконує плівкоутворюючу, пролонгуючу і адгезивну функції. Пропіленгліколь підсилює проникність шкірних покривів, виконує функції пластифікатора і розчинника. Натрію метабісульфіт виступає в якості антиоксиданту, спирт етиловий 95% - консерванту.

Підкладковий шар повинен бути з матеріалу, що пропускає повітря, або герметичний. Він може містити тканину, полівінілацетат, полівініліденхлорид, поліетилен, поліуретан, сополімер етилену і вінілацетату, поліетилентерефталат, полібутілентерефталат, алюмінієву фольгу і їх поєднання. Непроникна для БАР плівка-підкладка поліетилентерефталатна металізована товщиною 20 мкм. Захисний шар повинен легко відділяється. Для його виготовлення використовують полімерні матеріали (полівінілацетат, полівініліденхлорид, поліпропілен, полікарбонат, полістирол, поліетилен, поліетилентерефталат), які можна металізувати, але не обов'язково. Захисний шар у вигляді силіконізованого паперу товщиною 180-200 мкм.

Перелік літературних джерел

1. Арчаков А. И. Нанотехнологии в диагностике и терапии / Арчаков А. И., Иванов Ю. Д. // Медико-социальные аспекты отечественного здравоохранения. Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. - М.: Общероссийский общественный фонд "Здоровье человека", 2007. - С. 10-18.
2. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларіонов // Вісник фармакології та фармацевції. -2008. - № 4. - С. 8-16.
3. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / Гусев А. И. -[2-е изд., испр.]. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 416 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / [Перцев І. М. , Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. - Х: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
5. Жоаким К. Нанонауки. Невидимая революция / Жоаким К., Плевелер Л. ; [пер. с фр. А. Кавтаскина]. - М.: КоЛибри, 2009. - 240 с.
6. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию / Кобаяси Н. ; [пер. с японск.]. - М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2007. - 134 с.
7. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. -2008. - № 4. - С. 50-55.
8. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Вісник Національного медичного університету. - 2009. - № 2. - С. 17-31.
9. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, Б. О. Мовчан [та ін.] // 1 національний конгрес "Человек и лекарство - Украина". Київ, 2008. - С. 167-168.
10. Нанотехнологии. Азбука для всех / Под ред. Ю. Д. Третьякова. — М.: Физ-матлит, 2008. - 368 с.

Тема 2. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво.

Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Вивчити основні вимоги належної виробничої практики фармацевтичної продукції. Сформувати у провізорів-інтернів знання про нормативні та законодавчі акти, що прийняти в Україні для забезпечення належної виробничої практики.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Основні вимоги GMP до технологічного процесу виробництва фармацевтичних виробів.
2. Пакувальні матеріали. Операції з пакування.
3. Основні вимоги до технологічного обладнання, матеріалів.

Інформаційний матеріал

Основні вимоги GMP до технологічного процесу виробництва фармацевтичних виробів.

Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

Технологічний процес повинні здійснювати і контролювати компетентні особи.

Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання, карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до методик або інструкцій і при необхідності протоколювати.

Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнери

(тара) при необхідності мають бути очищені і марковані з указівкою необхідної інформації.

Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.

Матеріали, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання або обробки аж до видачі дозволу на використання або дистрибуцію слід утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання або відповідних адміністративних заходів.

Якщо закупається проміжна і нерозфасована продукція, то з нею при одержанні слід поводитися як із вихідною сировиною.

Всі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах, створених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу за серіями і оборотності складського запасу.

Не можна здійснювати одночасно або послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні за винятком тих випадків, коли не існує ризику перехресної контамінації.

На кожній стадії обробки продукція і матеріали мають бути захищені від мікробної й іншої контамінації.

При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити особливих застережних заходів з метою запобігання утворенню і поширенню пилу.

Протягом усього часу обробки усі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і при необхідності кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із вказівкою оброблюваної продукції, їхньої активності та номера серії. Таке маркування має також указувати стадію технологічного процесу. Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, мають бути чіткими, однозначними. Часто корисно на доповнення до інформації на етикетках для вказівки статусу (у карантині, прийнято, відбраковано, чисте й ін.) використовувати кольори.

Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів і інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

Слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням при необхідності відділу контролю якості.

Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

Слід запобігати контамінації вихідної сировини або продукції іншою сировиною або продукцією. Слід оцінити ризик випадкової перехресної контамінації, що виникає в результаті неконтрольованого поширення пилу, газів, парів аерозолів, генетичного матеріалу або організмів з діючих речовин, іншої вихідної сировини та оброблюваної продукції, з залишків в обладнанні, а також з технологічного одягу. Ступінь ризику змінюється залежно від типу забруднюючого матеріалу та продукції, що контамінується.

Перехресній контамінації слід запобігати, приділяючи увагу конструкції приміщень та обладнання. Це має супроводжуватися увагою до розробки процесу та впровадженням будь-яких відповідних технічних та організаційних заходів, включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення для обмеження ризику перехресної контамінації. Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації, що становить вироблювана продукція, слід використовувати процес управління ризиками для якості, що включає в себе оцінку сили дії та токсикологічних властивостей.

Також слід врахувати такі фактори: конструкція технічних засобів / обладнання та їх використання, потоки персоналу і матеріалів, результати мікробіологічного контролю, фізико-хімічні характеристики діючої речовини, параметри технологічного процесу, процеси очищення та аналітичні можливості стосовно відповідних меж, встановлених за результатами оцінки продукції. Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для

визначення необхідності спеціально призначених приміщень та обладнання для конкретної продукції або групи препаратів, а також ступеня такої необхідності. Це може включати в себе спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені виробничі технічні засоби цілком.

Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для визначення обсягу технічних і організаційних заходів, необхідних для контролю ризиків перехресної контамінації. Для цього використовуються технічні заходи:

- а) спеціально призначені технічні засоби (приміщення, обладнання);
- б) автономні виробничі зони, що мають окреме технологічне обладнання та окремі системи підготовки повітря (нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря);
- в) планувати виробничий процес, конструювати приміщення та обладнання таким чином, щоб мінімізувати можливості перехресної контамінації під час ведення процесу, технічного обслуговування;
- г) використання «закритих систем» для обробки та передачі матеріалу/продукції між одиницями обладнання;
- д) використання фізичних бар'єрних систем;
- е) контрольоване видалення пилу поблизу джерела контамінації;
- ж) спеціально призначене обладнання, спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені окремі частини, які важче очищати (наприклад, фільтри), спеціально призначені інструменти для технічного обслуговування;
- з) використання одноразових технологій;
- и) використання обладнання, спроектованого для полегшення очищення;
- й) належне використання повітряних шлюзів і перепадів тиску, щоб обмежити можливу контамінацію повітря частками;
- к) мінімізація ризику контамінації внаслідок рециркуляції або повернення необробленого або недостатньо обробленого повітря;
- л) використання автоматичних систем «очищення на місці» з валідованою ефективністю;

м) для звичайних загальних зон прання – відокремлення прального обладнання, зон сушіння та зберігання.

Організаційні заходи:

а) спеціальне призначення всіх технічних засобів цілком або автономної виробничої зони для виробництва за принципом кампаній (спеціальне призначення з розділенням у часі) з подальшим процесом очищення з валідованою ефективністю;

б) зберігання спеціального захисного одягу всередині зон, де обробляють продукцію;

в) перевірку очищення після кожної кампанії з виробництва препарату;

г) залежно від ризику контамінації, перевірка очищення поверхонь, що не контактують з продукцією, і моніторинг повітря у виробничій зоні та/або у прилеглих зонах;

д) спеціальні заходи щодо обробки відходів, забруднених стічних вод та забрудненого одягу;

е) протоколювання випадків розливів, аварій або відхилень від процедур;

ж) організація процесів очищення приміщень і обладнання таким чином, щоб процеси очищення самі не становили ризику перехресної контамінації; розробка докладних протоколів для процесів очищення, щоб гарантувати завершення очищення відповідно до затверджених методик та використання етикеток статусу чистоти на обладнанні та у виробничих зонах;

з) використання звичайних загальних зон прання за принципом кампаній;

и) нагляд за поведінкою працівників, щоб гарантувати ефективність навчання та дотримання процедурних вимог.

Заходи щодо запобігання перехресній контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно з установленими методиками.

Вибір, кваліфікація, затвердження постачальників вихідної сировини та підтримування відносин з ними, а також закупівля та схвалення вихідної сировини мають бути задокументовані як частина

фармацевтичної системи якості. Рівень нагляду має відповідати ризикам, пов'язаним з окремими речовинами, з урахуванням джерела їх походження, виробничого процесу, складності ланцюга постачання і заключного використання шляхом введення речовини в лікарський препарат. Слід зберігати докази, що підтверджують затвердження кожного постачальника / матеріалу. Персонал, залучений до такої діяльності, повинен мати сучасні знання щодо постачальників, ланцюга постачання та пов'язаних з цим ризиків. Якщо можливо, вихідну сировину слід закуповувати безпосередньо у виробника цієї сировини.

Встановлені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальниками. Відповідні аспекти виготовлення, випробування і контролю вихідної сировини, у тому числі вимоги стосовно поводження з нею, маркування, пакування, дистрибуції, а також рекламаций і процедур відхилення та відкликання, слід задокументувати в офіційній угоді щодо якості або в специфікації.

Для затвердження постачальників діючих та допоміжних речовин і підтримування відносин з ними висувуються такі вимоги:

діючі речовини.

В ЄС спеціальні вимоги стосовно імпорту діючих речовин, призначених для виробництва лікарських засобів для людини, викладені у статті 46b Директиви 2001/83/ЕС. Рекомендується додатково користуватися проектом цього документа до введення в дію в ЄС остаточно затвердженої настанови та до прийняття в Україні гармонізованого з нею нормативного документа. Виробник лікарського засобу або його імпортер, що знаходиться в Україні, має зберігати протоколи щодо ланцюга постачання та його простежуваності для кожної діючої речовини (в тому числі діючої речовини як вихідної сировини); ці протоколи мають бути доступними.

Необхідно проводити аудит виробників і дистриб'юторів діючих речовин для підтвердження дотримання ними відповідних вимог належної виробничої практики та належної практики дистрибуції.

Власник ліцензії на виробництво повинен перевірити дотримання цих вимог або сам, або через організацію, що діє від його імені відповідно до контракту.

Допоміжні речовини.

Необхідно належним чином контролювати самі допоміжні речовини та постачальників допоміжних речовин на основі результатів офіційного загального оцінювання ризиків для якості, що рекомендується проводити відповідно до документа Європейської Комісії «Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use» («Настанова з офіційного загального оцінювання ризиків щодо встановлення відповідної належної виробничої практики допоміжних речовин для лікарських засобів для людини»).

У кожній поставці вихідної сировини контейнери необхідно контролювати на цілість пакування і пломб, а також на відповідність між даними, зазначеними в накладній, замовленні на закупівлю, на етикетках постачальника та у затвердженій виробником та постачальником інформації, що визначається виробником лікарського препарату. Слід документувати перевірки при отриманні кожної поставки.

Якщо одне постачання матеріалів складається з різних серій, то кожену серію необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробування і видачі дозволу на використання.

Вихідна сировина, що знаходиться у складській зоні, має бути відповідним чином маркована. Етикетки мають містити таку інформацію:

- а) найменування продукції та при необхідності посилання на внутрішньозаводський код;
- б) номер серії, присвоєний при одержанні;
- в) при необхідності статус вмісту (у карантині, на випробуванні, дозволено, відбраковано);
- г) при необхідності термін придатності або дату, після якої потрібен повторний контроль.

Якщо використовуються цілком комп'ютеризовані системи зберігання, то вищевказана інформація не обов'язково має міститися на етикетці.

За допомогою відповідних методик і заходів має бути гарантована ідентичність вмісту кожного контейнера з вихідною сировиною. Контейнери з нерозфасованою продукцією, з яких були відібрані проби, мають бути ідентифіковані.

Слід використовувати тільки ту вихідну сировину, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився.

Виробники готової продукції несуть відповідальність за будь-яке випробування вихідної сировини, як описано в реєстраційному досьє.

Такий самий підхід слід застосовувати до пакувальних матеріалів.

Підставу для аутсорсингу таких випробувань слід обґрунтувати та задокументувати; мають бути виконані такі вимоги:

а) щоб підтримати незмінними показники якості вихідних матеріалів і гарантувати, що результати випробувань залишаються дійсними для поставленої речовини, особливу увагу слід приділити контролю дистрибуції (транспорт, оптова торгівля, зберігання і доставка);

б) щоб забезпечити відповідність вимогам належної виробничої практики, а також специфікаціям та методам випробувань, наведеним в реєстраційних досьє, виробник лікарського препарату має проводити аудити або сам, або через третіх осіб з відповідною періодичністю, враховуючи ризик на ділянці, де здійснюють випробування (у тому числі відбір проб) вихідної сировини;

в) сертифікат аналізу, наданий виробником / постачальником вихідної сировини, має бути підписаний призначеною особою з відповідною кваліфікацією. Цей підпис гарантує, що кожна серія була перевірена на відповідність узгодженим специфікаціям на продукт, якщо таке гарантування не надається окремо;

г) перед зниженням обсягу власних випробувань виробник лікарського препарату повинен мати відповідний досвід відносин з

виробником вихідної сировини, включаючи оцінювання отриманих раніше серій та період підтвердженого дотримання вимог. Має бути розглянута будь-яка значна зміна у виробничому процесі або у процесі випробувань;

д) виробник лікарського препарату (або окремо затверджена контрактна лабораторія) має також виконувати повний аналіз речовини з відповідною періодичністю з врахуванням ризику та порівнювати результати з результатами виробника цієї речовини або з сертифікатом аналізу постачальника, щоб перевірити надійність останнього. Якщо таке випробування виявить будь-які неточності, слід здійснити розслідування і вжити відповідних заходів. Прийняття сертифікатів аналізу від виробника речовини або постачальника має бути припинено доти, доки ці заходи не будуть завершені.

Вихідну сировину повинні видавати тільки призначені особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати, що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисті і належним чином марковані контейнери (тару).

Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, її маси чи об'єму; ця перевірка має бути запротокольована.

Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані.

Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція. Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-якої вихідної сировини, продукції, залишків продукції або документації, не потрібних для запланованої операції.

Проміжну і нерозфасовану продукцію необхідно зберігати у відповідних умовах. Критичні процеси мають пройти валідацію. Має бути проведений і запротокольований весь необхідний контроль у процесі виробництва і контроль навколишнього середовища. Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу має бути запротокольоване і досліджене.

Пакувальні матеріали. Операції з пакування.

Вибору, кваліфікації, затвердженню постачальників первинних і друкованих пакувальних матеріалів та підтримуванню відносин з ними слід приділяти таку ж увагу, як і постачальникам вихідної сировини.

Особливу увагу необхідно приділяти друкованим матеріалам. Їх необхідно зберігати в безпечних умовах, що виключають доступ сторонніх осіб. Розрізані етикетки й інші розрізнені друковані матеріали слід зберігати і транспортувати окремо в закритій тарі для запобігання плутанині. Пакувальні матеріали можна видавати для використання тільки уповноваженому на це персоналу відповідно до затвердженої та документованої методики.

Кожному постачанню або серії друкованого чи первинного пакувального матеріалу має бути наданий спеціальний номер або ідентифікаційний знак. Прострочений або той, який вийшов із ужитку, первинний або друкований пакувальний матеріал необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати.

При складанні програми для операцій з пакування особливу увагу слід приділити зведенню до мінімуму ризику перехресної контамінації, плутанини або підміни. Різну продукцію не слід пакувати в безпосередній близькості одна від одної, за винятком випадків, що передбачають фізичний розподіл.

Перед початком операцій з пакування мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона, пакувальні лінії, друкарські машини й інше обладнання є чистими і вільними від будь-яких препаратів, матеріалів або документів, що раніше використовувалися, якщо вони не потрібні для запланованої операції.

Найменування і номер серії оброблюваної продукції мають бути наочно показані на кожному пакувальному місці або лінії.

Всі використовувані пакувальні матеріали і продукція мають бути перевірені при поставці у відділення пакування стосовно кількості, ідентичності та відповідності до інструкцій з пакування.

Пакування, приготовлені для фасування, мають бути чистими.

Як правило, етикетування слід здійснювати якомога швидше після фасування й закупорювання. Якщо це не відбувається,

необхідно застосовувати відповідні методики, які гарантують, що не відбудеться плутанини або помилкового етикетування.

Правильність виконання будь-якої операції штампування (наприклад, номерів серій, дат закінчення терміну придатності), здійснюваної або як окрема технологічна операція, або виконуваної в процесі пакування, має бути перевірена і запротокольована. Слід приділяти увагу штампуванню вручну, яке необхідно регулярно повторно перевіряти.

Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні розрізаних етикеток, а також коли штампування здійснюється поза пакувальною лінією.

Слід проводити перевірки, які гарантують, що всі електронні прилади зчитування коду, лічильники етикеток і аналогічні прилади працюють правильно.

Інформація на пакувальних матеріалах, що наноситься шляхом друкування або тиснення, має бути виразною, стійкою до дії світла і стирання.

Контроль продукції на лінії в ході пакування має включати перевірку нижченаведеного:

- а) загального зовнішнього вигляду пакувань;
- б) комплектності пакувань;
- в) чи використані відповідні види продукції і пакувальних матеріалів;
- г) правильності будь-якого штампування;
- д) правильності функціонування контрольних приладів на лінії.

Зразки, взяті з пакувальної лінії, не можна повертати назад.

Якщо при пакуванні продукції відбулися непередбачені події, то така продукція може бути знову повернута в процес після проведення спеціальної інспекції та дослідження, а також з дозволу уповноваженого на це персоналу. Необхідно зберегти докладний протокол цієї операції.

Будь-яка істотна або незвичайна розбіжність, установлена під час складання балансу між кількістю нерозфасованої продукції, друкованого пакувального матеріалу і числом виготовлених одиниць

готової продукції, має бути досліджена і задовільно пояснена перед випуском.

Після завершення операції з пакування весь невикористаний пакувальний матеріал із нанесеним номером серії слід знищити, а факт знищення запротоколювати. Повернення на склад матеріалів, на яких не проставлений код (номер серії), необхідно проводити відповідно до документованої методики.

Основні вимоги до технологічного обладнання, матеріалів.

Сировину для виробництва проміжної продукції та АФІ слід зважувати або відмірювати у відповідних умовах, що не впливають на її придатність до використання. Необхідно, щоб ваги та пристрої (обладнання) для вимірювання об'єму мали точність, прийнятну для передбачуваного використання.

Якщо матеріал роз'єднують на декілька порцій для подальшого використання в технологічних операціях, контейнер, до якого надходить матеріал, має бути придатний для цього і маркований таким чином, щоб була наявна наступна інформація:

- назва матеріалу і/або його код;
- приймальний або контрольний номер;
- маса або кількість матеріалу в новому контейнері;
- за необхідності дата проведення повторних випробувань.

Слід спостерігати за критичними операціями зважування, відмірювання або поділу та засвідчувати їх виконання або піддавати їх еквівалентному контролю. Перед використанням матеріалів виробничий персонал повинен пересвідчитися в тому, що вони дійсно є тими матеріалами, які зазначені в протоколі серії для даної проміжної продукції чи АФІ.

Фактичні виходи слід зіставляти з очікуваними виходами на певних стадіях технологічного процесу. Очікувані виходи у відповідних межах слід визначити на підставі даних проведених раніше лабораторних, дослідних або промислових робіт. Причини відхилення від очікуваного виходу, пов'язані з критичними стадіями процесу, мають бути розслідувані, щоб визначити їх вплив (або можливий вплив) на показники якості відповідних серій.

Будь-яке відхилення має бути задокументоване та пояснене. Будь-яке критичне відхилення має бути розслідуване.

Технологічний статус основних одиниць обладнання слід зазначати або на конкретних одиницях обладнання, або у відповідній документації, або з використанням систем комп'ютерного контролю, або за допомогою альтернативних методів.

Матеріали, призначені для повторної обробки або переробки, слід належним чином контролювати для запобігання несанкціонованому використанню.

Якщо в основній виробничій інструкції наведені межі для часу, їх слід дотримуватися для забезпечення якості проміжної продукції та АФІ. Відхилення від меж для часу слід документувати й оцінювати. Установлення меж для часу може бути недоречне, якщо процес ведеться з метою досягнення заданого значення (досягнення необхідного значення рН, гідрогенізація, сушіння до заздалегідь встановленої величини параметра), оскільки завершення реакцій або стадій процесу визначається за допомогою відбору проб і випробувань у процесі виробництва.

Проміжну продукцію, призначену для подальшої обробки, слід зберігати за певних умов, щоб забезпечити її придатність для використання.

Відбір проб і контроль у процесі виробництва. Слід розробити письмові методики нагляду за ходом процесу і контролю виконання тих стадій процесу, які є причиною непостійності показників якості проміжної продукції та АФІ. Контрольні точки в процесі виробництва та відповідні критерії прийнятності слід визначати на підставі інформації, отриманої на стадії розробки, або на підставі попереднього досвіду виробництва.

Критерії прийнятності, тип і обсяг випробувань можуть залежати від природи проміжної продукції і АФІ, що випускаються, реакції або стадії процесу та міри впливу технологічного процесу на варіабельність якості продукції. На початкових стадіях процесу допустиме проведення менш жорсткого контролю в процесі

виробництва, тоді як на подальших стадіях процесу (стадії виділення й очищення) слід проводити більш жорсткий контроль.

Критичні етапи контролю в процесі виробництва, включаючи точки та методи контролю, мають бути викладені в письмовому вигляді та затверджені відділом якості.

Усі випробування та їх результати слід повністю оформлювати документально як частину протоколу серії. Мають бути письмові методики, в яких описані методи відбору проб матеріалів, що знаходяться в процесі виробництва, проміжної продукції та АФІ.

Відбір проб у процесі виробництва слід здійснювати з використанням процедур, призначених для запобігання контамінації відібраного матеріалу та іншої проміжної продукції чи АФІ.

При проведенні у процесі виробництва випробувань, які здійснюються з метою моніторингу і/або коригування процесу, необхідно розслідувати випадки невідповідності специфікаціям.

Практична робота

1. Температура повітря в асептичному блоці 20 °С, відносна вологість 65%, швидкість руху повітря 0,18 м/сек. Встановлена припливно-витяжна вентиляція (+3-2). Світловий коефіцієнт 1:4. Для штучного освітлення застосовуються люмінесцентні лампи загального і місцевого освітлення, встановлені у кожного робочого місця на висоті 1,5 метра від рівня підлоги. Рівень штучної освітленості 400 лк (люмінесцентні лампи). Оцініть параметри аерації, мікроклімату, освітлення асептичного блоку.

2. В аптеці з площею залу 80 м², висотою стелі 3,2 м необхідно провести профілактичну вологу дезінфекцію залу обслуговування населення. Панелі стін мають висоту 1,8 м помальовані масляною фарбою, стіни вище панелей і стеля помальовані водною емульсійною фарбою, підлога встелена лінолеумом. Вказати, як необхідно обробляти приміщення, якими засобами, їх концентрацію, необхідна кількість. Якою апаратурою можна проводити дезінфекцію.

3. З наданих викладачем зразків лікарських препаратів заповнити сертифікат у відповідності з вимогами GMP.

Еталон розв'язання практичної роботи

1. Температура повітря в асептичному блоці 20°C , відносна вологість 62%, швидкість руху повітря 0,18 м/сек. Встановлена припливно-витяжна вентиляція (+3-2). Світловий коефіцієнт 1:4. Для штучного освітлення застосовуються люмінесцентні лампи загального і місцевого освітлення, встановлені у кожного робочого місця на висоті 1,5 метра від рівня підлоги. Рівень штучної освітленості 400 лк (люмінесцентні лампи). Оцініть параметри аерації, мікроклімату, освітлення асептичного блоку.

Оптимальна температура в приміщенні асептичного блоку аптеки повинна бути не більше 18°C , відносна вологість і швидкість руху повітря відповідають гігієнічним вимогам. В асептичному блоці виготовляють ліки і повітряне середовище повинне бути стерильне. Має бути встановлена штучна припливно-витяжна вентиляція з переважанням припливу (+4-2). Світловий коефіцієнт в нормі. Загальне і місцеве штучне освітлення в аптеці повинно здійснюватися люмінесцентними лампами і рівень штучного освітлення в асептичному блоці повинен бути не менше 400 лк. Отже, температура, вентиляція не відповідають гігієнічним вимогам. Підвищення температури може призвести до псування ліків (реакція полімеризації, поліконденсації, рацемізації), випаровування, забруднення повітряного середовища аптеки хімічними речовинами. Недостатня вентиляція приміщення теж може призвести до мікробного забруднення повітряного середовища, а також підвищення концентрації хімічних речовин в повітрі. Необхідно переобладнати загальну припливно-витяжну вентиляцію, щоб приплив повітря переважав і забруднене повітря навколишніх приміщень не попадало в асептичний блок.

Перелік літературних джерел

1. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
2. Ляпунов Н.А. Внедрение нормативной базы и правил GMP Европейского Союза на Украине // Фармация. – 2003. - № 5. – С. 25 – 28.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – 896 с.
4. Настанова 42-4.0-2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2015. – 336 с.
5. Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики»
6. Овчаренко Т. Механізм впровадження міжнародних стандартів GMP у фармацевтичний сектор економіки України / Т. Овчаренко, В. Ермолаєва. – Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2009. - № 107-108. –С. 90 – 93.
7. Постанова КМУ «Про затвердження Державної цільової науково-технічної програми розроблення новітніх технологій створення вітчизняних лікарських засобів для забезпечення охорони здоров'я людини та задоволення потреб ветеринарної медицини на 2011-2015 рр.» від 22.06.2011 р. № 725 // Урядовий кур'єр від 30.07.2011 р. № 138
8. Принципы и правила надлежащей производственной практики (GMP). Требования к производственным помещениям и оборудованию: Учеб. пособие для слуш. и студ.фармац. высш. учеб. заведений / А.В. Доровской, Е.В. Гладух, А.И. Тихонов и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 215 с.

Тема 3. Біофармація – теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів

Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Провізор-інтерн повинен знати поняття про біофармацію, існуючі лікарські форми та шляхи введення лікарських речовин до організму, поняття про біодоступність та вплив різних факторів на технологію приготування рідких лікарських форм.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Лікарська форма і шляхи її введення до організму.
2. Біодоступність. Вплив технології приготування рідких лікарських форм на біодоступність.

Інформаційний матеріал

Лікарська форма і шляхи її введення до організму.

Численними дослідженнями про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається тільки при призначенні його в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

Лікарська форма - це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує його оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

За сучасними уявленнями лікарська форма - це матеріальна норма прояву діалектичної єдності діючих і допоміжних речовин, а також технологічних операцій, які забезпечують оптимальну терапевтичну дію лікарського препарату.

Найважливішим завданням при розробці і приготуванні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і наступного всмоктування субстанції. Цим умовам підпорядковані усі інші вимоги, яким повинна відповідати лікарська форма.

Міра впливу лікарської форми на процеси всмоктування визначається здатністю вивільнення активної субстанції з пероральної лікарської форми і можливістю контакту із слизовими оболонками шлунку, кишечника і взаємодії з їх секретами.

Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб (шлях) введення лікарського препарату в організм.

Кожен шлях уведення має свої переваги, але не кожний з них ефективний. У силу тих або інших причин іноді навіть внутрішньовенне введення препарату не забезпечує біодоступності. При явищах серцевої декомпенсації раціональними лікарськими формами препаратів серцевих глікозидів варто вважати ін'єкції і ректальні лікарські форми, тому що пероральний прийом викликає подразнення кишечника (виразка, кровотеча, болі), що зв'язано з порушенням всмоктувальної здатності слизуватих оболонок у таких хворих. Тривала терапія метиндолом (індометацин) у супозиторіях протікає без ускладнень, при гарному лікувальному ефекті, тоді як застосування препарату в таблетках супроводжується диспептичними явищами, розладами центральної нервової системи й ін. ускладненнями.

Існують наступні шляхи введення лікарських препаратів:

- Внутрішньом'язевий
- Внутрішньовенний
- Підшкірний
- Пероральний
- Сублінгвальний
- Суббукальний
- Інгаляційний
- Ректальний
- Вагінальний

Фармакокінетика вивчає якісні та кількісні зміни діючих речовин у біорідинах і органах, охоплюючи етапи всмоктування, розподілу, біотрансформації і виведення лікарських речовин з організму, а також механізми, обумовлюючі ці зміни.

Всмоктування, або абсорбція - це сприйняття діючої речовини кров'ю або лімфою від пограничних поверхонь тіла після його вивільнення (ліберації) з лікарського засобу.

Для того, щоб здійснився процес всмоктування субстанції, неодмінно потрібні умови:

1) діюча речовина повинне легко вивільнитися з лікарського засобу;

2) речовина, що вивільнилася, повинна досягти поверхні всмоктування (дифузія до місця абсорбції).

3) діюча речовина повинна бути стабільною та не змінюватися у процесі зберігання.

Подальший транспорт діючої речовини здійснюється пасивно (дифузія, конвекція) і активно (транспортні білки організму).

Дія основної речовини є результатом її взаємодії з клітинами відповідних тканин того або іншого органу і, в кінцевому рахунку, усього організму. Перший етап транспорту молекул речовини з поверхні всмоктування розпочинається з проникнення його через клітинну мембрану і може протікати шляхом пасивного транспорту. Вид перенесення речовини у цьому випадку залежить від будови і властивостей клітинної мембрани.

Розрізняють чотири типи клітинних мембран:

- мембрана, що має пори, коли можливі конвекція (здебільшого) і дифузія молекул речовини через заповнені водою пори;

- мембрана, що не має пор, коли можлива дифузія лише ліпідорозчинних неіонізованих молекул;

- мембрана, що має пори і напівпроникні шари, через які можуть дифундувати молекули речовин неелектролітів з відносно великою молекулярною масою;

- мембрана без пор, але може забезпечувати активний транспорт з допомогою молекул специфічних речовин, що виконують функцію переносників.

Активне перенесення великих і важкорозчинних молекул лікарських речовин (ферменти, гормони та ін.) всередину клітини може відбуватися за допомогою руху мембрани і створення навколо часток ультрамікроскопічних бульбашок - вакуолей. Такий механізм транспорту називається піноцитозом.

На першому етапі кінетики діючих речовин в організмі головна роль належить клітинній мембрані.

Для того, щоб лікарські засоби мали терапевтичний ефект, необхідно діючу речовину доставити в ті органи і тканини, в яких здійснюється його специфічна дія.

До ураженого патологічним процесом органу речовина доставляється за допомогою транспортної системи - крові.

Діючі речовини, що надійшли у кров будь-якими шляхами, розносяться по усьому організму і рівномірно розподіляються в усьому об'ємі крові до установалення стану рухливої рівноваги в органах організму.

У початковому періоді циркуляції діючої речовини його концентрація в тканинах нижча, ніж в сироватці, потім вони вирівнюються і, нарешті, перевищують концентрацію в крові. Накопичення діючої речовини в тканинах у більших концентраціях, ніж в крові, залежить від градієнта рН, здатності речовини зв'язуватися з внутрішньоклітинними елементами, його розподілу в жировій тканині.

Діюча речовина в організмі зазнає комплекс фізико-хімічних і біохімічних перетворень (біотрансформація, метаболізм) з створенням полярніших і, отже, водорозчинних компонентів (метаболітів), які легше виводяться нирками з організму.

У більшості випадків біотрансформація діючих речовин здійснюється в печінці, але ферменти, що беруть участь в їх метаболізмі, можуть знаходитися в крові або інших тканинах. У результаті метаболізму утворюються менш активні, переважно

неактивні і дуже рідко - токсичні з'єднання в порівнянні з початковими речовинами.

Завершальним етапом перебування діючої речовини в організмі є виведення його або його метаболітів з крові. Деякі речовини можуть екскрегуватися з молоком, сльозою, слиною, потом.

Біодоступність. Вплив технології приготування рідких лікарських форм на біодоступність.

Біологічна доступність лікарських форм - один з важливих критеріїв оцінки терапевтичної ефективності ліків у процесі розробки їх складу та технології. Ретельне вивчення біофармацевтичних характеристик ліків необхідно в тих лікарських формах, які містять системнодіючі лікарські речовини і в яких процесу абсорбції повинен передувати процес вивільнення. Це насамперед пероральні, оральні, ректальні, перкутанні (мазі, креми, пасти) лікарські форми, а також ліки нового покоління - терапевтичні лікарські системи, використовувані як для місцевого, так і для системного лікування. Не менш важливим є біофармацевтичне вивчення лікарських форм, призначених для локального (місцевого) застосування (очні, назальні, вушні, інгаляційні, вагінальні препарати).

Перорально застосовують розчини, емульсії, суспензії і різні види дозованих лікарських форм (таблетки, гранули, капсули, пігулки та ін.).

Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічно ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, володіють гарною біологічною доступністю, тобто швидше всмоктуються і швидше надають лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення його в лікарську форму в розчиненому стані. Тому головна умова якості приготування рідких лікарських форм - це параметри розчинності лікарських речовин.

Крім розчинності речовин, в розчинах на адсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг. Вода очищена та інші розчинники володіють обмеженою розчинювальною здатністю. Найчастіше в розчинах в якості розчинника

використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину, які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексоутворювачі, солюбілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, багатоосновні оксикислоти, диметилсульфоксид та ін.). Усі ці речовини безпосередньо впливають на БД лікарських речовин. Потрібно враховувати, що покращуючи розчинність, а тим самим і абсорбцію, вони покращують БД, але можуть її погіршити, утворюючи комплекси з лікарськими речовинами.

Для створення рідкої лікарської форми з оптимальними властивостями необхідна достатня вивченість фізико - хімічних властивостей лікарських речовин: щільності, розчинності, об'ємних параметрів, а також їх органічного зв'язку з технологічними процесами в розчинах.

Необхідно враховувати, що хімічна структура лікарських речовин визначає різну взаємодію з дисперсійним середовищем і впливає на величину КЗО. Так, у лікарських речовин неорганічної природи КЗО у водних розчинах значно менше, ніж у органічних. Неорганічні молекули компактні і краще пристосовуються до структури розчинника. Із солей однозарядних катіонів тільки амонію хлорид можна прирівняти за величиною КЗО до органічних речовин, що обумовлено обсягом його молекули. За параметром КЗО можна розраховувати інкременти функціональних груп, щільність розчинів порошкоподібних лікарських речовин.

При розробці оптимального складу і технології розчинів з прискорення процесу розчинення лікарських речовин застосовують або прості технологічні операції (нагрівання, попереднє подрібнення, перемішування), або більш складні прийоми (використання співрозчинників, комплексоутворювачів, солюбілізаторів та ін.), що сприяє поліпшенню БД розчинів - як лікарської форми.

Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм проводиться за такою структурою:

- вивчення фізико-хімічних, об'ємних та технологічних засобів лікарських речовин (щільність, розчинність, КЗО, ін.);
- вивчення залежності хімічної структури лікарських речовин;
- розрахунок об'єму лікарської форми;
- розрахунок кількості лікарських речовин;
- розрахунок кількості розчинника;
- обґрунтування способу введення лікарських речовин та технології лікарської форми;
- вивчення сумісності та стабільності компонентів в розчинах.

У рідких гетерогенних дисперсних системах адсорбція лікарських речовин відбувається частіш за все у верхній частині тонкого кишечника. Рідкий стан таких препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції ШКТ і збуджує перистальтику. Швидкому переходу з шлунку в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

На абсорбцію лікарських речовин з пероральних емульсій і суспензій впливають величина поверхні, в'язкість, поверхневий натяг, поверхнево-активні речовини, здатність розчиняти компоненти дисперсійного середовища і утворення комплексів.

У емульсіях в'язкість олійного середовища підвищується при використанні більш в'язкої олії або при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів, при збільшенні молекулярної маси олійного середовища.

В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій олія/вода гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози й альгінової кислоти, полісахаридів.

Висока в'язкість дисперсійного середовища є фактором, який уповільнює дифузю лікарської речовини в мембрані, що проявляється в уповільненні абсорбції. Максимальна концентрація лікарської речовини в крові у цьому випадку досягає початкової

величини порівняно пізніше, причому може наступити і неповна абсорбція.

Вплив поверхнево-активних речовин на адсорбцію виявляється в тому, що вони змінюють проникність мембрани, покращують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, швидкість розчинення.

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. ПАР впливають на мембрану розчиненням і виділенням фосфоліпідів, що змінює структуру мембрани, яка стає найвищою мірою проникною.

Вплив ПАР на абсорбцію проявляється ще й у здатності солубілізувати гідрофобні речовини. В результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується його БД, але у той же час, ця речовина фіксується в міцелах, що ускладнює його дифузю до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють скупчення ефективної речовини, з якої при стаціонарних умовах речовина вивільняється кінетикою псевдонульового порядку.

Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь, димексид і т. п. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а також завдяки своїй великій ліпофільності полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним чинником для розчинення та абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції.

Для забезпечення високої БД вирішальною є їх ефективна поверхня, яка залежить від взаємодії між розміром частинок і поверхневим натягом дисперсійного середовища.

Емульсії характеризуються великою поверхнею диспергованої фази. Однак ця перевага в значній мірі паралізується дуже повільним транспортуванням лікарської речовини до мембрани. Перевага емульсій у тому, що лікарська речовина у внутрішній фазі не схильна піддаватися дії шлункового соку.

Розробка питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана насамперед із вивченням адсорбційних процесів різними методами, які дозволяють отримати цілий ряд параметрів, що характеризують величину поверхні лікарської речовини, питому поверхню, наявність і величину пор і ін.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких доцільна велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, що різко знижують абсолютну величину змочування. Підбір ВМС і ПАР вважається першим етапом у стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендуємості й стійкості при використанні та зберіганні.

Практична робота

1. Визначити вплив виду мазевої основи на швидкість вивільнення та фармацевтичну доступність лікарських речовин у 10% мазі натрію саліцилата при застосуванні наступних основ:

1. Вазелінова основа
2. Вазелін-ланолінова основа
3. Емульсійна основа вода / олія
4. Емульсійна основа олія / вода
5. Метилцелюозна основа

2. Лікар прописав хворому мазь сірчану 33% для лікування корости. Для приготування мазі фармацевт використав вазелінову

основу. Чи вірно підібрана мацева основа? Обґрунтуйте технологію приготування та наведіть відповідні розрахунки.

3. Вивчіть вплив природи і ролі стабілізатора на стійкість суспензій. Приготуйте суспензії, використовуючи як стабілізатор:

1. желатозу;
2. метилцелюлозу;
3. без стабілізатора.

Візьми: Розчину камфори 1% - 100 мл

Дай. Познач. По 1 ст. л. 3 рази на день.

Опишіть технології приготування. Порівняйте якість суспензій з різними стабілізаторами і без стабілізатора і зробіть висновок про роль стабілізатора і вплив його природи на стійкість суспензій.

Еталон розв'язання практичної роботи

1. Визначити вплив вида мацевої основи на швидкість вивільнення та фармацевтичну доступність лікарських речовин у 10% мазі натрію саліцилата при застосуванні наступних основ:

1. Вазелінова основа
2. Вазелін-ланолінова основа
3. Емульсійна основа вода / олія
4. Емульсійна основа олія / вода
5. Метилцелюлозна основа

1. Технологія приготування 10% мазі натрію саліцилата 10 г на вазеліновій основі.

На терезах відважити 1 г натрію саліцилата, внести до ступки, розтерти та частинами додавати 9 г вазеліну, диспергувати до однорідної консистенції.

2. Технологія приготування 10% мазі натрію саліцилата 10 г на вазелін-ланоліновій (1:1) основі.

4,5 г вазеліну сплавити з 3,15 г безводнього ланоліну на водяній бані, охолодити до 45⁰С. У ступку вмістити попередньо відважений

натрію саліцилати (1 г) та 1,35 мл води очищеної. Після розчинення речовини додати у 2-3 прийома вазеліново-ланолінову основу. Перемішати.

3. Технологія приготування 10% мазі натрію саліцилата 10 г на емульсійній основі вода / олія Кутумової (вазеліну 6,0; емульгатор Т2 1,0; води очищеної 3,0).

Вазелін 6,0 г сплавити при перемішуванні на водяній бані з 1,0 г емульгатора Т2. У воді очищеній розчинити 1,0 г натрію саліцилату та поступово додати до попередньо отриманного сплаву. Перемішати до однорідності.

4. Технологія приготування 10% мазі натрію саліцилата 10 г на емульсійній основі олія / вода складу: ланоліну безводнього 0,5; емульгатору Т2 0,5; олії вазелінової 1,6; води очищеної до 10,0.

Емульгатор Т2 (0,5 г) змішати у чашці при нагріванні з 0,5 г ланоліну та 1,6 г олії вазелінової, перемішати та поступово додати водний розчин натрію саліцилату. Змішати до однорідності.

5. Технологія приготування 10% мазі натрію саліцилата 10 г на метил целюлозній основі складу: метилцелюлоза 0,6; гліцерин 2,0; вода очищена 7,4.

Порошок метилцелюлози (0,6 г) залити нагрітою до 70-80⁰С водою очищеною (близько 2,0) та поставити для набухання у холодильник. Додати 2,0 г гліцерину та воду очищену, що залишилось. До готової основи частинами додають 1,0 г натрію саліцилати.

Визначення інтенсивності вивільнення натрію саліцилату з мазі.

Інтенсивність вивільнення натрію саліцилату з мазі визначають в приладі Л. Крувчінського. До термостатируемого стакану поміщають 50 мл води очищеної, температура якої $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. 0,5 г мазі наносять рівномірним шаром на внутрішню поверхню плівки тубуса приладу. Тубус занурюють на 2 мм у середу розчинника; підготовлений прилад поміщають у термостат (32⁰С). Відбір проб діалізата по 1 мл проводять за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (15 хв.) У трьох повторностях протягом 60 хв з негайним заповненням взятої кількості розчинника в стакані.

До 1 мл діалізата додають 1 мл реактиву (заліза нітрат) і 13 мл води очищеної. З'являється бузкове окрашування. Оптичну щільність визначають на КФК-2 при зеленому світлофільтрі у кювети на 10мм. В якості контрольного розчину використовують суміш розчину 1 мл реактиву, 13 мл води очищеної і 1 мл діалізата з мазевої основи без препарата. Кількісний вміст натрію саліцилату в діалізаті знаходять за допомогою калібрувального графіку.

Обчислення показників фармацевтичної доступності натрію саліцилату в мазах.

На основі отриманих даних по звільненню натрію саліцилату з мазі визначають константу швидкості вивільнення і величину полурозчинення T50% за формулою:

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K}$$

K висв. - константа швидкості вивільнення;

0,693 - постійна величина.

На підставі отриманих даних будують ряд переваг.

Перелік літературних джерел

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю.А. Кошелев, В.В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: Алтайвитамины, 2005. – 240 с.
2. Биофармация: Учеб. для студ. фарм. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, А. С. Данькевич, Е. Е. Богуцкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко; Под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
3. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
4. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч 1: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С

- интернатуры / С.А.Тихонова, А.Ф. Пиминов, Е.Л. Халеева и др. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 104 с.
5. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч II: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С и интернатуры / С.А.Тихонова, А.И. Тихонов, И.М. Перцев и др. – Х.: Изд-во НФаУ; 2006. – 76 с.
6. Методические рекомендации по освоению дисциплины «Технология получения лекарств» Образовательная программа «Технология получения лекарств». Направление подготовки 33.06.01. Фармация. Раздел: «Биофармация как теоретическая основа разработки лекарственных форм»/Л.П. Лежнева, З.Д. Хаджиева О.В. Мичник, , Л.А. Мичник, А.М. Темирбулатова -Пятигорск: ПМФИ-филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ, 2015.- 57 с.
7. Мягкие лекарственные средства: Учеб. пособ. для самост. подготов. слушат. циклов ПА, ТУ, интернатуры и специализации / Е.Л. Халеева, С.А. Тихонова, А.Ф. Пиминов и др. – Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 64 с.
8. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко та ін.; За ред. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 128 с.
9. Перцев І. М., Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: учебное пособие / под ред. М Перцева Изд. второе, перераб. и доклада. - М.: НОВАЯ КНИГА, 2007.-728 с.
10. Перцев И.М., Биологическая фармація – современная теорія оптимального производства и использования лекарств / Перцев И.М., Зупанец И.А. // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 128 -132.
11. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. - Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. - 96 с.
12. Промышленная биотехнология: Учеб. пособие для студ. Вузов. Ч. 2. / В.И. Чуэшов, И.А. Егоров, Е.А. Рубан и др. - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004. – 112 с.

Тема 4. Врахування взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві) та зберіганні

Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Вивчити існуючі методи усунення фармацевтичних несумісностей при виготовленні ліків в аптеці. Вміти розрізняти екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків) та інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Методи усунення фармацевтичних несумісностей.
2. Небезпечні взаємодії ліків при комбінованій терапії.

Інформаційний матеріал

Методи усунення фармацевтичних несумісностей.

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні ЛП, можна запобігти фармацевтичні несумісності. Наприклад, враховуючи, що відволоження порошків відбувається при певній вологості повітря, провізор повинен вибрати відповідну упаковку, оформити ЛП попереджувальними етикетками і попередити хворого про умови зберігання. Роздільним змішуванням речовин, спроможних утворювати евтектичні суміші з іншими інгредієнтами, прописаними в більших кількостях, вдається попередити агрегативну зміну лікарської форми. Замінивши розчинник або змінивши його кількість (за згодою лікаря), можна попередити розшарування лікарської системи або покращити умови розчинення її складових компонентів. У деяких випадках необхідно рекомендувати лікарю виключити або замінити в прописі один із інгредієнтів, який не дозволяє приготувати ЛФ відповідної якості. Якщо виключена речовина відноситься до списків А і Б, лікар повинен виписати новий рецепт.

Незмішуваність інгредієнтів. Незмішуваність інгредієнтів зустрічається в рідких ЛФ, мазах, рідше – в пілюлях і супозиторіях. Найчастіше вони мають місце при поєднанні водних розчинів з гідрофобними рідинами. При змішуванні лікарських речовин необхідно враховувати, що гліцерин не змішується з оліями і риб'ячим жиром; дьоготь і нафталанська нафта - з водою і спиртом (проте невеликі кількості водних рідин можна змішати з допомогою ланоліну); рицинова олія - з вазеліном, парафіном та іншими нафтопродуктами і етиловим спиртом, концентрація якого менша 90 % (пропис буде раціональним, якщо лікар замість вазеліну пропише невелику кількість безводнього ланоліну). З нафтопродуктами не змішуються також речовини, що утворюють між собою евтектичну суміш. У багатьох випадках вдається прописи цього типу зробити раціональними. За згодою лікаря можна замінити розчинник або змінити його кількість, що вплине на розчинність інгредієнтів або усуне розшарування рідин при їх змішуванні; замінити ЛФ, або виключити з пропису інгредієнт, який викликає утруднення, виписавши його на окремому рецептурному бланку.

Нерозчинність лікарських речовин. До цієї групи належать прописи, в яких неправильно підібраний розчинник або ж перевищена межа розчинності ЛР у прописаній кількості розчинника. Випадки перевищення межі розчинності часто зустрічаються при приготуванні крапель. Нерозчинність ЛР у рідких середовищах розглядають як несумісність у таких випадках:

А) в осаді є отруйні та сильнодіючі речовини;

Б) при приготуванні утворюється грубодисперсна завись або осад, який прилипає до стінок і дна флакона, і неможливе точне дозування препарату.

Якщо ж осад легко ресуспендується та дозується, не подразнює, не отруйний, то має місце фармацевтична суспензія, що підлягає приготуванню і відпуску хворому.

Розшарування емульсій може відбутися під впливом солей важких металів, лугів, кислот та інших сильних електролітів і

спиртових розчинів. Різка зміна температури так само призводить до розшарування емульсії.

Коагуляція колоїдних розчинів і ВМС відбувається під впливом різних факторів (старіння колоїдів, гідролізу та дії електролітів). При зливанні двох колоїдних розчинів, частки яких мають різний заряд, може також руйнуватися колоїдна система. У фармацевтичній практиці найчастіше трапляється висолювання колоїдних розчинів (протарголу, коларголу, іхтіолу) під впливом електролітів.

Коагуляція ВМС спостерігається при додаванні електролітів або спирту до розчинів слизів, камедей, білкових речовин, крохмального клейстеру і т.д. Тому електроліти в цих випадках вводяться у вигляді розбавлених розчинів, а спиртові рідини додаються в останню чергу.

Відволоження і втрата складними порошками сипучості відбувається внаслідок:

- підвищення вологості суміші, особливо при наявності в пропису лужних або лужнореагуючих речовин, за рахунок адсорбції водяної пари з повітря (чистий натрію хлорид не гігроскопічний, а при вмісті незначного домішку солей кальцію або магнію дуже швидко зволожується);

- утворення евтектик;
- утворення молекулярних сполук;
- виділення кристалізаційної води при сполученні в порошках кристалічних форм препаратів.

До гігроскопічних речовин і препаратів належать солі алкалоїдів, глікозиди, антибіотики, ферменти, органопрепарати, сухі екстракти, гідролізуючі речовини, солі азотної, азотистої, фосфорної кислот та ін.

На відволожування складних порошоків впливають: кількісні співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, тривалість перемішування і ступінь їх подрібнення, відносна вологість повітря приміщення, в якому готується ЛП, тривалість зберігання порошоків, тип упаковки та інші фактори. Із перелічених факторів найсуттєвіше впливає відносна вологість повітря в приміщенні.

Більшість сумішей, які відволожуються, втрачає сипучість і відволожується при відносній вологості повітря 50-60% і вище. При відносній вологості 30-40% і менше багато сумішей порошкоподібних речовин залишаються сипучими.

Суміші, що відволожуються, відпускають у навощених, парафінованих або пергаментних капсулах. За погодженням лікаря інгредієнти можна відпустити окремо.

Еуфілін – це подвійна сіль теофіліну з етилендіаміном, гігроскопічний і при змішуванні з солями алкалоїдів, димедролом, дибазолом, спазмолітином, кислотою аскорбіною утворює суміші, які відволожуються або розпливаються. Тому еуфілін слід відпускати окремо.

Втрата сипучості порошками може відбуватися за рахунок утворення евтектики, яка характеризується тим, що вона більш низько плавка, ніж близькі за складом до неї сплави даних компонентів.

При змішуванні деяких ЛР, які містять кристалізаційну воду, руйнуються кристалізаційні ґратки, утворюються нові речовини, що не містять або містять у меншій кількості кристалізаційну воду. Виділяється вода, суміш відволожується.

Фармацевтична несумісність часто вживаних лікарських засобів

Назва препарату	Речовини, з якими препарат несумісний
Анестезин Anaesthesinum	Йод, луги. Дає відволожуючі суміші з камфорою, ментолом, резорцином, спазмолітином, фенілсаліцилатом, хлоралгідратом
Апоморфіну гідрохлорид Apomorphini hydrochloridum	В розчинах з лугами, важкими металами і окислювачами. Утворює осад з розчином йоду в йодиді калію, гідрокарбонатом натрію, таніном, бензоатом натрію, саліцилатом натрію, відваром кореню солодки
Атропіну	Швидко гідролізується в лужних розчинах. Утворює

сульфат Atropini sulfas	осади з розчином йоду в йодиді калію, таніном
Барбітал-натрій (мединал) Barbitalum- natrium	Водні розчини препарату мають сильно лужну реакцію, у зв'язку з чим несумісний в розчинах з солями алкалоїдів та інших азотовмісних основ, солями важких і лужноземельних металів, резорцином, кислотами, хлоралгідратом
Гоматропіну гідробромід Homatropini hydrobromidum	З речовинами лужного характеру (гідроліз). Утворює осади з нітратом срібла, розчином йоду в йодиді калію, іхтіолом, відваром алтейного кореню, відваром кореню солодки
Димедрол Dimedrolum	Луги і лужнореагуючі речовини. Дає відволожуючі суміші з бензоатом натрію, гідрокарбонатом натрію, кофеїн-бензоатом натрію
Кодеїн Codeinum	Розчини кодеїну мають досить сильну лужну реакцію, у зв'язку з чим він несумісний в розчинах з солями амонію, важких металів, деяких алкалоїдів і органічних основ. Утворює осади з нітратом срібла, розчином йоду в йодиді калію, таніном
Кодеїну фосфат Codeini phosphas	В розчинах з солями алюмінію, заліза, кальцію, магнію, міді, ртуті, срібла, цинку (нерозчинні фосфати). Осідає з розчинів сильних лугів
Кокаїну гідрохлорид Cocaini hydrochloridum	В розчинах з лугами і лужнореагуючими речовинами. Відновлює каломель до металеві ртуті. Осідає з розчинів нітрату срібла, сулемою, розчином йоду в йодиді калію, таніном, іхтіолом, кодеїном, відваром кореню солодки; з борної і саліциловою кислотою утворює нерозчинний боросаліцилат кокаїну
Новокаїн Novocainum	В розчинах з лугами і лужнореагуючими речовинами, з солями важких металів, таніном, розчином йоду в йодиді калію, іхтіолом, окислювачами

Резорцин Resorcinum	В розчинах з лугами і лужнореагуючими речовинами; в мазях - з окисом ртуті і амідохлорною ртуттю (відновлення до металевої ртуті). Дає відволожуючі або рідкі суміші при розтиранні з анальгіном, анестезином, камфорою, бромідом камфори, хлоралгідратом, ментолом, фенілсаліцилатом, гексаметилентетраміном, фенолом
Фурацилін Furacilinum	В розчинах з новокаїном, адреналіном та іншими відновниками (розкладання з утворенням забарвлених продуктів), перманганатом калію, перекисом водню та іншими сильними окислювачами (окислення)

Адсорбція ЛЗ. Явища адсорбції найчастіше відбуваються в порошках, суспензіях, пілюлях. Адсорбція може спостерігатися при виділенні в мікстурах неотруйних осадів, які на поверхні можуть адсорбувати цінні ЛР, що входять до складу мікстури. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини. Як адсорбенти можуть виступати високодисперсні речовини, які не розчиняються і не всмоктуються в ШКТ. Найсильніші адсорбенти – активоване вугілля, кальцію карбонат, гідрат окису алюмінію, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та ін. Тому поєднання алкалоїдів, ферментів, деяких антибіотиків, глікозидів та інших ЛР з адсорбентами є нераціональним, бо в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів. Основний метод подолання несумісності – виділення адсорбуючої речовини з ЛФ.

Із метою усунення несумісності в порошкових сумішах використовують такі технологічні прийоми:

1. Виділення з ЛФ одного із взаємодіючих компонентів (крім ЛР списку А та Б), виписавши його на окремому рецептурному бланку.
2. Заміна за погодженням з лікарем реакційноздатного компонента його фармакологічним аналогом.

3. Введення в суміш допоміжних речовин – вологорегуляторів, мета яких адсорбувати вологу. Це глинисті мінерали, аеросил, магнею карбонат, крохмаль підсушений. Кількість і вид вологорегулятора підбирають експериментально з врахуванням сумісності інгредієнтів. Найбільш часто використовують аеросил. Додавання 0,02-0,03 г його на один порошок збільшує термін зберігання окремих сумішей в 3-10 разів. Аеросил не взаємодіє з ЛР, не впливає на швидкість і повноту їх дифузії. При вологості 70-80% і нижче використовуючи аеросил вдається запобігти відволожуванню навіть солей алкалоїдів з еуфіліном.

4. Фракційне підсушування.

5. Підсушування кристалогідратів перед приготуванням порошків.

6. Підбір пакувального матеріалу.

Основні способи усунення несумісностей можна класифікувати наступним чином:

- застосування технологічних прийомів без зміни складу ЛФ (певна послідовність розчинення, фракційне приготування з наступним об'єднанням в одній формі);

- введення в пропис допоміжних речовин (стабілізаторів, емульгаторів, вологоадсорбентів та ін.); або частковою заміною складу розчинника, основи;

- заміна ЛР (по узгодженню з лікарем);

- заміна ЛФ;

- виділення одного з несумісних компонентів і відпуск у двох формах.

Вибір способу залежить від причини несумісності, виду ЛФ, наявності допоміжних речовин та інших факторів.

При реалізації способів усунення несумісності інгредієнтів в ЛФ слід дотримуватись нижче приведених рекомендацій:

1. Для попередження нерозчинності речовин в рідких ЛФ можна використати:

а) заміну нерозчинної ЛР його фармакологічним аналогом (кодеїну - кодеїну фосфату, теофіліну - еуфіліном);

б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах);

в) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів);

г) додавання солубілізаторів:

- ПАР-твіну-80;

- Співрозчинників (води, етилового спирту, ацетону, гліцерину);

- Гідротропних комплексоутворювачів (багатоосновних карбонових кислот, амінокислот, амінів, зокрема гексаметилентетраміну, натрію бензоату, натрію саліцилату);

2. Для попередження незмішуваності ЛР використовують:

а) додавання ПАР-емульгаторів (ланоліну, Т2 , твіну-80 та ін.) в мазах, лініментах, супозиторіях (в сумішах гліцерину з вазеліном; вазеліну і водних рідин);

б) додавання структуроутворювачів (загущувачів) - аеросилу, бентоніну. (в сумішах димексиду з супозиторними гідрофобними основами; вазеліну з олією рициновою - 3% аеросилу від кількості олії);

в) зміна однієї речовини, або її частини (зміна етилового спирту 70% на 90% в сумішах з олією рициновою);

г) виділення з суміші компонента, що не змішується і відпускають його окремо.

3. Для попередження відволоження сумішей використовують:

а) попереднє підсушування ЛР, що є кристалогідратами (натрію сульфат, магнію сульфат);

б) додаванням вологоадсорбентів (вологорегуляторів): аеросилу А-380, висушеного крохмалю або білої глини, кальцію карбонату, кальцію гліцерофасфат. Аеросилу додають 0,01-0,03 г на 1 порошок; висушеного крохмалю – 0,02-0,05 г;

в) фракційне змішування ЛР, що викликають відволоження, з наступним об'єднанням в одній масі;

г) виділення з ЛФ однієї із взаємодіючих речовин і відпуск у двох формах.

Небезпечні взаємодії ліків при комбінованій терапії.

Бурхливий процес розвитку фармакології та фармації в другій половині ХХ століття привів до появи величезної кількості лікарських засобів, які застосовуються в різних поєднаннях. Прагненням лікаря отримати більш ефективний і швидкий терапевтичний ефект пояснюється комбінованим застосуванням лікарських засобів, в ряді випадків це допомагає поліпшити переносимість ліків. При правильно підібраних поєднаннях ЛЗ ефективність комплексної фармакотерапії значно підвищується. В інших випадках взаємодія ліків може привести до небажаних, а іноді небезпечних наслідків.

Великий вміст в їжі вітаміну К (капуста, шпинат тощо) знижує активність непрямих антикоагулянтів (неодикумарин, фенілін), оскільки вітамін К є антагоністом останніх. Етиловий спирт змінює всмоктування, метаболізм і фармакологічну активність похідних фенотіазину, антигістамінних, антигіпертензивних, антиангінальних, антикоагулянтів, снодійних ЛЗ.

Одночасне використання ЛЗ може привести до зміни всмоктування одного з них не лише при ентеральному, але також і при парентеральному застосуванні. Наприклад, адреналін гальмує всмоктування новокаїну при інфільтраційній анестезії. Для пришвидшення всмоктування препаратів, які вводяться парентерально, використовують фермент гіалуронідазу.

Розподіл ЛЗ розпочинається з моменту їх надходження в кров. Багато ЛЗ вступають в оборотний зв'язок з білками плазми крові. При цьому слабкі основи швидше і міцніше зв'язуються з білками, а ЛЗ, що мають рН, менше 7,0, легко заміщаються іншими препаратами. Таким чином, можливе витіснення одного ЛЗ іншим. Для неврології важливим є факт зміни проникності гематоенцефалічного бар'єру при поєднаному застосуванні ЛЗ. Так, кофеїн і еуфілін підвищують проникнення в спинномозкову рідину пеніцилінів.

Біотрансформація ЛЗ зазвичай здійснюється у два етапи. На першому етапі ЛЗ перетворюються на метаболіти з різною активністю, а на другому етапі утворюються водорозчинні кон'югати,

які легко виводяться з організму. Метаболізм ЛЗ здійснюється за допомогою мікросомних ферментів печінки, активність яких може змінюватися під впливом іншого препарату. Серед препаратів, що беруть участь в біотрансформації інших ЛЗ, найбільш активними індукторами ферментів є фенobarбітал, дифеніл, рифампіцин. Найяскравіше ефект взаємодії ЛЗ виявляється при комбінуванні антикоагулянтів з індукторами ферментів. Якщо, наприклад, хворий приймає антикоагулянт і одночасно фенobarбітал (як снодійний засіб), то пришвидшений метаболізм антикоагулянта змушує підвищувати його дозу. При відміні фенobarбіталу, не зменшуючи дозу антикоагулянта, метаболізм останнього сповільнюється, що може привести до кровотеч.

Світова фармацевтична промисловість протягом останніх десятиліть накопичила великий досвід приготування багатокomпонентних ЛЗ, які проходять всебічну перевірку на сумісність всіх компонентів, що містяться у їх складі.

Основні передумови для використання комбінованої інфузійної фармакотерапії - це оптимальне дозування ЛЗ, підтримання рівномірної дії протягом тривалого часу, розбавлення висококонцентрованих розчинів, інтенсивна терапія, парентеральне харчування в педіатрії, лікування пацієнтів, що знаходяться у важкому стані. Відомо, що в стаціонарах значне місце займає ін'єкційна фармакотерапія, однак питання про раціональне використання лікарських засобів для ін'єкцій залишається недостатньо вивченим. Найбільше практичне значення має проблема раціональної фармакотерапії при спільному введенні лікарських засобів в сумішах в одному шприці або в одній інфузії, які зазвичай готуються середнім медичним персоналом безпосередньо перед введенням хворому.

Знання результатів взаємодії ліків має більше значення. З одного боку, воно дозволяє уникнути негативних наслідків комбінованої фармакотерапії. З іншого - безліч лікарських комбінацій дає змогу істотно поліпшити результативність фармакотерапії.

У результаті взаємодії лікарських речовин можливе посилення дії компонентів комбінації, аж до появи токсичного ефекту; можливе послаблення ефекту комбінації, аж до повного терапевтичного знецінення її, але також можливо і зростання лікувального ефекту. Цей останній варіант і є істинною метою комбінованої фармакотерапії. Якщо терапевтична цінність комбінації сумнівна, її розцінюють як нераціональне поєднання. У тих же непоодинокі випадках, коли поєднання ліків приносить шкоду, говорять про несумісності лікарських речовин.

За час госпіталізації хворий отримує в середньому близько 9-15 різних препаратів, більшість з яких є багатокомпонентними. Понад 25% лікарських ускладнень пов'язані із взаємодією препаратів в процесі політерапії.

Важливий правильний вибір фахівцем розчинника для лікарських препаратів, що випускаються у вигляді ліофілізованих порошків (антибіотики) або розведених препаратів, що випускаються в ампулах, наприклад, корглікону, норадреналіну, строфантину К і т.д. Неправильний вибір розчинника може призвести до інактивації ліків або утворення осаду в разі недостатньої її розчинності. Воду для ін'єкцій використовують для отримання розчинів, що вводяться в невеликих обсягах (5-15 мл). Введення в організм великих кількостей водних розчинів може призвести до зміни осмотичного тиску крові і гемолізу еритроцитів. У воді для ін'єкцій розчиняють ампіцилін, серцеві глікозиди та інші речовини, які чутливі до зміни рН середовища і легко інактивуються або взаємодіють з розчинником .

При введенні в організм великих кількостей розчинів зазвичай використовують ізотонічні розчини натрію хлориду і глюкози шляхом їх селективного підбору. Наприклад, якщо розбавити 2,5% ампульний розчин морацизину ізотонічним розчином натрію хлориду, то утворюється опалесценція, а потім дрібнодисперсний осад. Таким чином, морацизин слід розбавляти, використовуючи розчин глюкози.

Розчин глюкози не завжди прийнятний в якості розчинника. Водні розчини глюкози стабілізують соляною кислотою до рН 3,0-

4,0. Тому її не можна змішувати з речовинами, що мають лужну реакцію, наприклад, метенаміном і амінофіліном. У лужному середовищі глюкоза утворює продукти, здатні взаємодіяти між собою, з водою, киснем повітря, а також численними ЛР.

При змішуванні розчину глюкози з розчином аскорбінової кислоти остання окислюється до дегідроаскорбінової кислоти, яка фармакологічно не активна. При розчиненні в розчині глюкози антибіотиків відбувається їх руйнування (слабокисле середовище), а антибіотики з аліфатичною аміногрупою утворюють осад. У розчині глюкози серцеві глікозиди піддаються кислотному гідролізу, зменшуючи свою активність. Тому серцеві глікозиди необхідно розчиняти у воді для ін'єкцій або ізотонічному розчині натрію хлориду.

При розчиненні лікарських речовин в розчині прокаїну для ін'єкцій слід враховувати, що його стабілізують хлористоводневою кислотою до рН 3,8-4,5. Наприклад, водний розчин кофеїн-бензоату натрію (має лужну реакцію середовища) не можна змішувати з розчином прокаїну, оскільки може відбутися реакція нейтралізації, що призводить до зміни стабільності. Антибіотики часто розчиняють 0,5-1% розчином прокаїну. Терапевтична ефективність бензилпеніциліну при цьому знижується не відразу, а поступово: так через 30 хв. інактивується 1-1,5%, а через 24 години - 30-40% антибіотику. Тому застосовують тільки свіжоприготовані розчини антибіотика. Стрептоміцин більш стійкий в кислому середовищі, тому його можна розчиняти в розчині прокаїну.

Не рекомендується змішувати в одній інфузійній системі або шприці адреноміметики, ампіциліну натрієву сіль, амфотерицин Б, аскорбінову кислоту, вітаміни групи В, фітоменадион, курантил, оксіферріскорбон натрію, похідні фенотіазину, фуросемід, етамзілат, амінофілін з іншими ліками. Ці речовини досить реакційноздатні. Їх взаємодія з іншими речовинами призводить до інактивації або утворенню осадів.

Солі слабких основ і сильних кислот, солі сильних основ і слабких кислот, а також сполуки важких і лужноземельних металів

відносяться до речовин, що вступає в реакції з утворенням осадів. Солі слабких основ і сильних кислот - стійкі лише в кислому середовищі. У лужному середовищі багато слабких основ випадають в осад. Чутливі до лужного середовища солі морфіну, атропіну, папаверину, димедролу, бендазолу.

Кофеїн-бензоат натрію, натрію тіосульфат, натрію нітрит, сульфацил-натрій - солі сильних основ і слабких кислот, вони нестійкі в кислому середовищі і тому стабілізуються натрію гідроксидом або натрію гідрокарбонатом. При взаємодії з кислотами розкладаються з виділенням осаду також натрієві солі барбітурової кислоти, норсульфазол-натрій, натрію бензоат, натрію саліцилат, еуфілін.

З дубильними речовинами, серцевими глікозидами, сполуками галогенів, алкалоїдами, азотистими основами, натрієвими солями похідних барбітурової кислоти і сульфаніламідних препаратів утворюють осад - сполуки важких металів. Кальцію хлорид несумісний з карбонатами, саліцилатами, сульфатами, фосфатами (можуть утворювати нерозчинні солі кальцію), з барбіталу натрію (утворюється малорозчинна кальцієва сіль барбіталу).

При поєднанні ряду антибіотиків (гентаміцину сульфату, бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфату, тетрацикліну) з амінофіліном, що володіє лужними властивостями відбувається інактивація антибіотиків. Пеніциліни і цефалоспорини розкладаються при їх поєднанні в одному шприці з флуїмуцілом та іншими муколітиками.

При падінні артеріального тиску одночасно вводять адреноміметики і антибіотики. При поєднанні бензилпеніциліну з епінефрином, фенілафріном або ефедріном в одному шприці можлива інактивація антибіотика за рахунок зміни його розчинності.

При алергічних ускладненнях антибіотики поєднують з глюкокортикостероїдами. При введенні в одному шприці пеніцилінів, цефалоспоринів, хлорамфеніколу з гідрокортизону гемисукцината можливе утворення осаду внаслідок порушення розчинності.

В одному шприці не можна вводити бензилпеніцилін і гентаміцин з гепарином, що володіє лужними властивостями -при цьому утворюється осад.

Бензилпенициллина калієва сіль містить нестійке β -лактамі кільце. Воно легко гідролізується під дією кислот, лугів і ферменту пеніцилінази. Пеніциліни руйнується також при поєднанні з окислювачами і солями важких металів. Тому в рідких лікарських формах бензилпеніцилін несумісний з тіаміном, епінефріном, ефедрину гідрохлоридом, йодидами. Хімічна несумісність антибіотиків з лікарськими засобами виникає в результаті реакцій, які відбуваються при з'єднанні розчинів в одному об'ємі. Вони запобігають роздільним введенням препаратів.

Серцеві глікозиди гідролізуються під впливом натрію гідрокарбонату.

Вітаміни широко використовується при лікуванні багатьох захворювань. Несумісність кислоти аскорбінової зумовлена її властивостями сильного відновника. Вона окислюється ціанкобаламіном, кислотою фолієвою і т.д. Кислота аскорбінова несумісна з метенаміном (розкладання його на формальдегід і аміак), карбонатами (розкладання з виділенням CO_2), бензоатом і саліцилатами (осадження важкорозчинної бензойної та саліцилової кислот), солями барбітуратів і сульфонамідів (осадження не розчинні барбітуратів і сульфаніламідів). Крім того, аскорбінову кислоту не рекомендується поєднувати в одному шприці з гепарином, амінофіліном та іншими лужно-реагуючими речовинами. Аскорбінова кислота розкладає солі бензилпеніциліну та піридоксину. При змішуванні барбітал-натрію з аскорбіновою кислотою і 40% розчином глюкози відбувається реакція нейтралізації з утворенням барбіталу, який важко розчинний у воді. При взаємодії між натрію тіосульфатом і аскорбіновою кислотою виділяється сірчистий ангідрид і розчин мутніє в результаті виділення сірки.

Тіамін руйнується при введенні в одному шприці з піридоксином, яке обумовлює кисле середовище. Не рекомендується вводити ці два вітаміни не тільки в одному шприці одночасно, але

навіть в один день (фармакологічна несумісність). Раціонально їх вводити по черзі в різні дні та години доби. Враховуючи, що вітаміни легко вступають у взаємодію між собою та з іншими лікарськими речовинами, їх не рекомендують додавати і в інфузійні розчини. Тіамін несумісний в нейтральних і лужних розчинах з окислювачами (нікотинамід і нікотинова кислота). Він розкладається відновниками (глюкоза, натрію сульфід). Ціанокобаламін (вітамін В2) несумісний з окислювачами, відновниками (натрію бісульфід, цистеїн), з важкими металами. Легко окислюються також ретинол (вітамін А), рибофлавін (вітамін В2), токоферолу ацетат (вітамін Е). Окисленню піддаються речовини, що мають фенольні групи (адреналін, натрію саліцилат, морфін).

При приготуванні водних розчинів для парентерального введення слід дотримуватися наступних загальних рекомендацій:

- суміші розчинів необхідно використовувати тільки свіжоприготовленими;
- чим складніше склад лікарської системи, тим більша ймовірність взаємодії між лікарськими речовинами;
- не слід додавати ліки до крові, плазми, розчинів амінокислот, масляних емульсій, а також до таких нестійких розчинів, як маніт і натрію гідрокарбонат;
- розчини амінокислот і жирові емульсії можна запроваджувати з розчинами глюкози, так як можуть утворюватися токсичні продукти;
- розчини глюкози з концентрацією більше 5%, які застосовуються як розчинників, можуть знижувати активність багатьох лікарських речовин;
- деструкція лікарських речовин може відбуватися при взаємодії з етиловим спиртом і лугами, які можуть залишатися у вигляді слідів на стерильних голках, шприцах та інструментах.

Не рекомендується змішувати в одному шприці або вводити в складну інфузійну систему ні з якими препаратами такі ліки як оксіферріскорбон натрію, похідні фенотіазину, менадіона натрію бісульфід, кислота аскорбінова, препарати вітамінів групи В,

амфотерицин Б, фуросемід, дицинон, амінофілін, ампіцилін, курантил, адреноміметики, оскільки в силу їх реакційної здатності може відбутися їх інактивація або утворення осаду.

В даний час актуально створення інформаційної бази фармацевтичних несумісності при наданні конкретної лікарської допомоги за видами захворювань. Комп'ютерна програма дасть лікарю змогу швидко і раціонально розробити комбіновану фармакотерапію з урахуванням сумісності діючих речовин та при необхідності підібрати розчинник. Крім того, для уникнення фармацевтичної несумісності необхідно розробляти нові способи їх подолання, використовувати більш ефективні стабілізатори, емульгатори, розчинники, спеціальні упаковки.

Практична робота

1. Візьми: Натрію бензоату 4,0

Кальцію хлориду 5.0

Води очищеної 150 мл

Змішай. Дай.

Познач. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Інтерн приготував лікарську форму наступним чином: у підставку відмірив воду очищену, додав необхідну кількість концентрованого розчину кальцію хлориду, а потім розчинив натрію бензоат. Утвориться каламуть з наступним виділенням осаду за рахунок утворення важкорозчинної сполуки кальцію бензоату. Як технологічно правильно приготувати лікарську форму?

2. Візьми: Ментолу 0,2

Натрію гідрокарбонату 0,4

Спирту етилового 96% 50 мл

Змішай. Дай. Познач. Розтирання.

Провізор-інтерн після приготуванні лікарської форми помітив осад. Яким повинно бути рішення фахівця?

Перелік літературних джерел

1. Вікторов О.П., Матвєєва О.В., Войтенко А.Г., Логвіна І.О., Понятовська Н.П., Яйченя В.П. Контроль за безпекою лікарських засобів: 10 років фармаконагляду України // Здоров'я. – 2007. – №5. – С. 14-20
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; под ред. проф. И. М. Перцева.— Х.: Изд-во «Мегаполис», 2002.— 784 с.
3. Зборовский А.Б. Тюренок Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. –М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. –656 с.
4. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підр.для студ. в.н.з.: В 2 т. /За ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця – Харків: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
5. Лікарська взаємодія та безпека ліків / Посібник, за заг. ред.. Л.Л.Давтян, Г.В.Загорія. Ю.В.Вороненка, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенка.- К.:ЧП «Блудчий М.І.», 2011.-744 с.
6. Мешковский А.П. Испытание стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека. - № 2. – 2000. – С. 25 – 34.
7. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За редак. Л.Л.Давтян ,Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та інш. Довідник –учбовий посібник, - Київ.- «НВП Інтерсервіс», 2012.-76с.
8. Опасные взаимодействия лекарств при комбинированной терапии / Бабак О. Я., Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Хоменко В. Н. (Серия «В помощь врачу и фармацевту»).— Х., 2002.— 28 с.
9. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, П.А. Логвін, С.О. Тихонова, О.В. Мазулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; За ред. О.І. Тихонова. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2009. – 432 с.

Тема 5. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків різного типу дисперсної системи. Лікарські форми з рідким дисперсним середовищем.

Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Провізор-інтерн повинен знати технологічні особливості суспензій та емульсій.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Стабільність суспензій та емульсій.
2. Стабілізатори та емульгатори.

Інформаційний матеріал

Стабільність суспензій та емульсій.

Суспензії – рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одне чи кілька дрібноподрібнених порошкоподібних лікарських речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі.

Суспензії – мікрогетерогенні дисперсні системи, що складаються з твердої дисперсної фази (лікарські речовини) і рідкого дисперсійного середовища (вода, неводні розчинники).

Характерна риса суспензій – їхня здатність до відстоювання.

Стійкість суспензій залежить від:

- властивостей лікарських речовин (гідрофільні чи гідрофобні);
- від ступеня дисперсності (здрібнювання) часток дисперсної фази і їхнього електричного заряду;
- від відношення плотностей диспергированих часток дисперсної фази і дисперсійного середовища.

Флокуляція – спливання великих пластівчастих агрегатів гідрофобної речовини на поверхню води.

Седиментація – осідання часток.

Стійкість залежить від відношення щільностей диспергованих часток дисперсної фази і дисперсійного середовища. Якщо щільність

дисперсної фази більша щільності дисперсійного середовища, то частки швидко осідають. Якщо щільність дисперсної фази менша від щільності дисперсійного середовища, то частки спливають. Якщо щільність дисперсної фази приблизно дорівнює щільності дисперсійного середовища, тоді суспензія найбільш стійка.

Розрізняють седиментаційну і агрегативну стійкість суспензій.

Агрегативна стійкість - це стійкість проти зчеплення часток. При седиментації суспензій можуть спостерігатися два різних випадки: в одному випадку частки осідають окремо, не з'єднуючись одна з одною. Осідання при цьому відбувається повільніше. Така дисперсна система називається агрегативно стійкою.

Седиментационная стійкість – це стійкість проти осідання часток, зв'язаних тільки з їхнім розміром. З метою підвищення стабільності суспензій гідрофобних речовин, що на своїй поверхні не утворюють захисних гідратних шарів, їх слід стабілізувати, тобто додавати гідрофільний колоїд (стабілізатор), тим самим надаючи їм якості змочуваності. Як стабілізатори застосовують природні чи синтетичні високомолекулярні речовини: камеді, білки, желатозу, рослинні слизи, природні полісахаридні комплекси, метилцеллюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, поліглюкін, твіни, спени, бентоніти й ін.

Стабілізація дія цих речовин полягає в утворенні гідратних шарів на поверхні часток суспензії, а також в охопленні цих часток довгими ланцюговими макромолекулами.

Співвідношення між твердою фазою суспензії і захисними ВМС залежить від ступеня гідрофобності препарату і гідрофілізуючих властивостей захисної речовини і встановлюється експериментальним шляхом. Гідрофілізуючі властивості захисних речовин виявляються в присутності води. Для утворення первинної пульпи потрібна кількість води, рівна напівсумі препарату і захисної речовини.

Емульсії – однорідна за зовнішнім виглядом лікарська форма, що складається з взаємно нерозчинних тонко диспергированих рідин,

призначена для внутрішнього, зовнішнього чи парентерального застосування.

Для готування емульсій використовують персикову, маслинову, соняшникову, касторову, вазелінову й ефірну олії, а також риб'ячий жир, бальзами й інші рідини, що незмішуються з водою. Емульсії повинні бути стабілізовані емульгаторами.

Розмір часток (крапельок) дисперсної фази в емульсіях коливається в межах від 1 до 50 мкм. Але можуть бути приготовлені і більш високодисперсні системи.

Емульгатори – це дифільні ПАР, орієнтовано розділені на границі розподілу двох рідин.

При виборі емульгаторів для стабілізації емульсій необхідно враховувати механізм їхньої стабілізації, токсичність, величину рН, хімічну сумісність з лікарськими речовинами. Емульгатор додають у кількості від 0,1 до 25%.

Про поверхнево-активні властивості емульгаторів можна судити за величиною гідрофільно-ліпофільного балансу. ГЛБ – це співвідношення гідрофільних і гідрофобних груп у молекулі, значення якого виражається визначеним числом. Так, ПАР з ГЛБ 1,5-3 – піногасники, 3-6 – емульгатори типу В/О, 7-9 – змочувачі, 8-18 – емульгатори типу О/В, 13-15 – піноутворювачі, 15-18 – солюбілізатори. За величиною ГЛБ емульгаторів можна характеризувати тип емульсії, що утвориться.

Механізм стабілізуючої дії емульгаторів полягає в тому, що вони адсорбуючись на границі фаз, знижують поверхневий натяг і накопичуються на поверхні розділу, а головне, обволікаючи крапельки диспергуючої речовини, утворюють адсорбційну плівку – основний фактор стабілізації емульсій. Захисні плівки можуть складатися з одного чи декількох молекулярних шарів емульгатора (моно- чи полімолекулярні плівки).

Емульсії повинні мати фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність. Для фізичної стабільності емульсії дуже важливо:

- достатня кількість емульгатора (при недостатній кількості емульгатору буде невелика і ступінь дисперсності. Кульки олії при

цьому виходять настільки великими, що плівка не в змозі витримати ваги кульки і проривається. Тому необхідно, щоб для кожного емульгатора й олії були відомі оптимальні співвідношення, що забезпечили б необхідний ступінь дисперсності і стабільність емульсії)

- достатній ступінь дисперсності фази.

Особливо велику стійкість емульсії одержують у результаті гомогенізації, тобто при додатково енергійному механічному впливі на готову емульсію. При гомогенізації не тільки підвищується дисперсність емульсії, вона стає монодисперсною, що значно підвищує її стійкість.

Хімічна стабільність емульсій визначається стабільністю лікарських речовин, відсутністю хімічних реакцій між інгредієнтами емульсій. З метою хімічної стабілізації емульсій їх зберігають у тарі з інертних матеріалів у прохолодному місці, захищеному від впливу світла і повітря, вводять антиоксиданти (бутилокситолуол, бутилоксианузол, пропилгаллат і ін.).

Мікробіологічна стабільність емульсій є важливою вимогою, що визначає їхню якість. При готуванні емульсій (як і інших лікарських форм) необхідно дотримувати всі заходи для забезпечення мікробної чистоти лікарських і допоміжних речовин.

Стабілізатори та емульгатори.

Для підвищення стійкості суспензій використовують загусники та стабілізатори.

Загусники - речовини, що володіють значною поверхневою активністю, але забезпечують стабільність суспензії за рахунок підвищення в'язкості системи. Розрізняють загусники: природні (камеді, альгінати, карагенан, гуарова смола, желатин); синтетичні (МЦ, натрію карбоксиметилцелюлоза); неорганічні (аеросил, бентоніт, магнію алюмосилікат).

В якості стабілізаторів використовують ПАР, що понижують міжфазний поверхневий натяг на межі розділу фаз (твіні, пентол, емульгатор Т-2 та ін.).

Кількість стабілізатора на 1,0 г. гідрофобної речовини:

Кількість стабілізатора, г.	На 1,0 г речовини	
	з різко вираженими гідрофобними властивостями: камфора, ментол	з нерізко вираженими гідрофобними властивостями: терпингідрат, фенілсалицилат
Абрикосова камідь	0,5	0,25
Желатоза	1,0	0,5
5% розчин метилцелюлози	2,0	1,0
Твін-80	0,2	0,1

Основні положення при визначенні маси олії, води і емульгатора: кількість олії визначається прописом у рецепті; кількість емульгатора - його емульгуючою здатністю; кількість води для утворення первинної емульсії - розчинністю емульгатора у воді.



Тип емульсії залежить від розчинності емульгатора в тій чи іншій фазі. Дисперсійним середовищем стає та фаза, у якій емульгатор переважно розчиняється. Звідси випливає, що для одержання стійких емульсій типу О/В необхідно застосовувати гідрофільні емульгатори (із ГЛБ 8-18) – каміди, білки, лужні мила, слизи, пектини, сапоніни, деякі рослинні екстракти, поліоксиетиленгліколеві ефіри вищих жирних спиртів, кислот, спенів (твін-80, препарат ОС-20) та ін.

Для одержання стійких емульсій типу В/О необхідно застосовувати олеофільні емульгатори (із ГЛБ 3-6) – ланолін, похідні холестерину, фітостерин, природні солі, цетиловий і мирициловий спирти, магнієвого й алюмінієвого мила, окислені рослинні олії, пентол, емульгатор Т2, моногліцериди дистильовані, інші синтетичні речовини. Ці емульгатори застосовують в аптечній практиці тільки при приготуванні ліків для зовнішнього застосування.

При відсутності в рецепті виду олії в емульсії використовують персикову, оливкову або соняшникову.

На 10,0 олії береться:

- 5,0г желатози;
- 2,0г твіну-80 (у 2-3мл води);
- 2,0г калійного або натронного мила (або суміш 1,0г калійного мила у сполученні з 1,0г емульгатору Т-2 у вигляді гелю для емульсії бензилбензоату);
- 10,0г сухого молока (у розчині з 10мл води);
- 1,0г метилцелюлози (у вигляді 5% розчину – 20мл);
- 0,5г натрій-карбоксиметилцелюлози (у вигляді 5% розчину – 10мл, у сполученні з 0,5г метилцелюлози в 5% розчині – 10мл);
- 2,0г поліоксил-40-стеарину (розплавляють у ступці, змішують з 10,0г олії, додають 2-3мл води, емульгують і розбавляють водою до 100,0г);
- поліоксил-40-стеарат з твіном-80 (1,0г твіну-80 в теплій ступці змішують з 1,0г поліоксил-40-стеаратом, додають 10,0г олії, розтирають, додають 2-3мл води, емульгують і розбавляють водою до 100,0г);

- 5,0г крохмалю (у вигляді 10% клейстеру – 50мл розчину);
- лецитин (1,2% від маси емульсії);
- Т-2 (15% від маси олії);
- фосфатиди (1-1,5% від маси емульсії);
- 5,0г твіну-20 або 40, або 60.

Способи приготування первинних олійних емульсій

Спосіб приготування	Речовини, що складають первинну емульсію	Кількість речовин у буквенному вираженні	Кількість речовин за масою	Порядок змішування
Континентальний (Бодримона)	Олія	A	10	(E+O)+B
	Емульгатор	A:2=B	5,0	
	Вода	(A+B):2	7,5	
Англійський	Олія	A	10	(E+B)+O
	Емульгатор	A:2=B	5,0	
	Вода	(A+B):2	7,5	
Російський	Олія	A	10	(E+B)+O
	Емульгатор	A:2=B	5,0	
	Вода	A:2=B	7,5	

Практична робота

Кожний інтерн описує виготовлення й оформлення до відпуску лікарських форм за нижченаведеними рецептурними прописами:

- Візьми: Терпінгідрату 2,0
 Натрію гідрокарбонату 2,0
 Води очищеної 100
 Змішай. Дай. Познач. По 1 ст. ложці 3 рази на день.
- Візьми: Екстракту беладонни 0,1
 Розчину натрію гідрокарбонату 2% 100 ml
 Фенілсаліцилату 1,0
 Змішай. Дай. Познач. По 1 ст. ложці 3 рази на день

3. Візьми: Олії персикової 100,0
Кофеїну-натрію бензоату 0,5
Змішай. Дай. Познач. По 1 ст. ложці 3 рази на день.

Еталон розв'язання практичної роботи

1. Rp.: Therpini hydrate 2,0
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Aquae purificatae 100 ml
Misc. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Даний лікарський препарат – мікстура-суспензія з терпінгідратом – речовиною з нерізко вираженими гідрофобними властивостями. Суспензії з терпінгідратом відрізняються схильністю до флокуляції, що приводить до швидкого осадження.

У підставку відмірюють бюреткою 20 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату, додають 80 мл води очищеної. У ступці розтирають 2,0 терпінгідрату з 10 краплями спирту (тяжкопорошкуєма речовина), потім додають 1,0 желатози і 1,5 мл розчину натрію гідрокарбонату. Усе ретельно розтирають до одержання пульпи. Потім невеликими порціями додають розчин натрію гідрокарбонату, зливаючи отриману суспензію у флакон для відпустки.

ППК

Дата № рецепта

Взято: Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5% 20 ml

Aquae purificatae 80 ml

Therpini hydrati 2,0

Gelatosae 1,0

Вобщ. = 100 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Перелік літературних джерел

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендація / За ред. проф. О.І. Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 98 с.
2. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч 1: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С и интернатуры / С.А.Тихонова, А.Ф. Пиминов, Е.Л. Халеева и др. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 104 с.
3. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч II: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С и интернатуры / С.А.Тихонова, А.И. Тихонов, И.М. Перцев и др. – Х.: Изд-во НФаУ; 2006. – 76 с.
4. Практикум з аптечної технології ліків : навчальний посібник / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. П. Гудзенко [та ін.] ; за ред. : О. І. Тихонова, С. О. Тихонової ; Національний фармацевтичний університет, Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського, Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету [та ін.]. – Харків : Оригінал, 2014. – 447 с.
5. Технология лекарств: учебник для вузов: пер. с укр. – 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Оригінал, 2006. – 704 с.
6. Технологія ліків. Навч.-метод. пос. для провізорів-інтернів, студентів, магістрів, аспірантів, слухачів курсів післядипломної освіти вищ. мед. та фарм. навч. закл. III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, С.О. Тихонова, П.А. Логвін, О.В. Мазулін [та ін.]. – Х. : НФау; Оригінал, 2011. – 279 с.
7. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / В.А. Головкин, В.В. Гладышев, Давтян Л.Л., Соколова Л.В., Пухальская И.А.; Под ред. В.В. Гладышева.- Тернополь: Изд-во ТГМУ им. И.Я. Горбачевского, 2012.- 312 с.
8. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учебник / А. С. Гаврилов. 2010. - 624 с.