**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ**
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
**КАФЕДРА ЗАВОДСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**

# ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**
**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

Для студентов специальности «Фармация» очной и заочной форм обучения

Харьков 2013

УДК 615.014 (075.8)

***Рекомендовано ЦМК Национального фармацевтического университета (протокол №3 от 12.11.2009 г.)***

Рубан Елена Анатольевна
Дмитриевский Дмитрий Иванович
Рыбачук Василий Дмитриевич
Рыбачук Дмитрий Васильевич
Маслий Юлия Сергеевна
Спиридонов Сергей Владимирович
Гриценко Вита Ивановна
Кортунова Татьяна Васильевна
Прохватило Елена Ивановна
Малиновская Светлана Анатольевна

Промышленная технология лекарственных средств. Учебное пособие для самостоятельной работы студентов. / Сост. Е.А. Рубан, Д.И. Дмитриевский, В.Д. Рыбачук, Д.В. Рыбачук и др. – Х.: НФаУ, 2013. – 79 с.

Учебное пособие разработано в соответствии с рабочими прогаммами и с учетом требований болонской системы и предназначено для студентов специальности «Фармация» дневной и заочной формы обучения.

Рецензент: Гладух Е.В., д.фарм. н., профессор кафедры промышленной фарамции Национального фармацевтического университета

СОДЕРЖАНИЕ

Тема 1. Процессы и аппараты фармацевтической технологи. 7
Тема 2. Экстракты-концентраты. Масляные экстракты. 12
Тема 3. Неогаленовые препараты. 18
Тема 4. Промышленное производство препаратов из свежих растений. Соки. Бальзамы. Эликсиры. 26
Тема 5. Промышленное производство органопрепаратов. Биогенные стимуляторы. Гормоны. Ферменты. 31
Тема 6. Фармацевтические растворы, сиропы, ароматные воды, эфирные масла. 37
Тема 7. Микрокапсулирование лекарственных веществ. 46
Тема 8. Технология производства липосомальных лекарственных форм. 50
Тема 9. Промышленное производство пластырей медицинских. 55
Тема 10. Фармацевтические суспензии и эмульсии. 60
Тема 11. Трансдермальные терапевтические системы. 65
Тема 12. Создание лекарственных препаратов для использования в педиатрической и гериатрической практике. 69
Тема 13. Производство лекарственных препаратов для гериатрии. 73

# ВВЕДЕНИЕ

Технология лекарств – наука о теоретических основах и технологических процессах производства фармацевтических препаратов, их стандартизации, хранении и отпуске. Она базируется на теоретических положениях физики, математики, микробиологии, физической и коллоидной химии, а также фармакогнозии, фармацевтической химии и других дисциплин.

Задача курса промышленной технологии лекарственных средств – изучение теоретических основ и практических вопросов приготовления лекарственных средств в промышленных условиях, ознакомление с оборудованием и аппаратурой, применяемыми на фармацевтических предприятиях, определение правильного выбора вида упаковки, влияющего на стабильность лекарственных форм, изучение перспектив развития производства готовых лекарственных средств.

Промышленная технология лекарственных средств является сложной дисциплиной, требующей от студентов самостоятельной систематической работы с учебной литературой. При изучении учебного материала следует руководствоваться программой «Промышленная технология лекарственных средств”, учебной и методической литературой, а также общими статьями Государственной Фармакопеи Украины и Европейской фармакопеи, которые являются обязательными руководствами при изучении курса и подготовке к экзаменам.

С целью оказания помощи студентам в детальном изучении теоретических материала, в рамках тем предусмотренных программой для самостоятельного изучения, коллективом кафедры разработано данное учебное пособие. Структура учебного пособия в полной мере соответствует программе курса «Промышленная технология лекарственных средств» и включает в своем составе 13 теоретических разделенных на два модуля. Каждая из предложенных тем включает детальный план самостоятельной работы, блок теоретической информации, перечень рекомендованных источников литературы и банк тестов контроля качества самостоятельной работы.

При изучении материал курса необходимо следовать той последовательности в какой он изложен в учебном пособии. При освоении конкретного материала курса студенту следует предварительно повторить теоретические положения пройденных дисциплин, необходимые для усвоения изучаемого вопроса.

*Авторский коллектив каф. ЗТЛ*

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ИНДИВИДУАЛЬНОЙ) РОБОТЫ СТУДЕНТОВ МОДУЛЬ 1.**

| № | Тема | Часы |
|---|---|---|
| | Сформировать знания по вопросам | |
| 1 | ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИ. Общие понятия о машинах и аппаратах, автоматические линии. Тепловые процессы. Нагревание. Теплоносители. Виды теплообменников. Выпаривание. Высушивание. Оборудование. | 6 |
| 2 | ЭКСТРАКТЫ-КОНЦЕНТРАТЫ. МАСЛЯНЫЕ ЭКСТРАКТЫ. Характеристика. Классификация. Способы изготовления и стандартизации. Используемое оборудование. | 6 |
| 3 | НЕОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Классификация. Способы изготовления и стандартизации. Используемое оборудование. | 6 |
| 4 | ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. СОКИ. БАЛЬЗАМЫ. ЭЛИКСИРЫ. Классификация. Способы получения соков из свежего растительного сырья. Сгущенные и сухие соки. Экстракционные препараты из свежих растений. Бальзамы. Эликсиры. | 6 |
| 5 | ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОРГАНОПРЕПАРАТОВ. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ. ГОРМОНЫ. ФЕРМЕНТЫ. Органопрепараты. Химическая природа биогенных стимуляторов. Классификация. Стандартизация. Гормоны. Классификация гормонов, источники получения. | 6 |
| 6 | ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ, СИРОПЫ, АРОМАТНЫЕ ВОДЫ, ЭФИРНЫЕ МАСЛА. Характеристика. Классификация. Способы изготовления и очистки. Аппаратура. Теоретические основы растворения и фильтрования. Теоретические основы процесса перегонки эфирных масел с водяным паром. Упаковка. | 6 |
| | Подготовка к модулю 1. | 4 |
| | Всего | 40 |

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ИНДИВИДУАЛЬНОЙ) РОБОТЫ СТУДЕНТОВ МОДУЛЬ 2.**

| № | Тема | Часы |
|---|---|---|
| | Сформировать знания по вопросам | |
| 1 | МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. Характеристика. Классификация. Строение. Методы получения. | 5 |
| 2 | ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. Характеристика. Классификация. Строение. Методы получения. | 5 |
| 3 | ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЛАСТЫРЕЙ МЕДИЦИНСКИХ. Классификация. Технология производства. Требования к вспомогательным веществам. Оборудование. Упаковка. Условия хранения. | 5 |
| 4 | ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ. Вспомогательные вещества. Особенности промышленного получения, способы диспергирования. Используемое оборудование. Контроль качества. | 5 |
| 5 | ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. Классификация. Технология производства. Требования к вспомогательным веществам. Оборудование. Упаковка. Условия хранения. | 5 |
| 6 | СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Лекарственные формы. Требования. Особенности технологии. | 5 |
| 7 | ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ГЕРИАТРИИ. Лекарственные формы. Требования. Особенности технологии. | 5 |
| | Подготовка к модулю 2. | 5 |
| | Всего | 40 |

## ТЕМА 1. ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**Цель**: Ознакомиться с устройством машин и аппаратов, приемно-передаточных и преобразующих движение механизмов. Научиться составлять тепловой баланс.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Технологический процесс.
2. Виды технологических процессов.
3. Периодический и непрерывный технологический процесс.
4. Машины и аппараты.
5. Основные характеристики аппаратов и машин.
6. Передаточные и преобразующие движение механизмы.
7. Энергетический баланс.
8. Тепловые процессы.
9. Теплообменные аппараты, их конструктивные особенности
10. Типы теплообменников и виды теплоносителей.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Технологическим процессом называется воспроизводимый в большом масштабе процесс переработки природных и синтетических материалов в продукцию потребления. Применительно к фармацевтической промышленности в результате определенных процессов создается специфическая категория материальных благ, необходимых для общества, представляющих собой фармацевтические препараты.

В зависимости от закономерностей, которым подчиняются процессы, различают: 1) механические процессы, связанные с обработкой твердых тел и подчиняющиеся законам механики; 2) гидродинамические процессы, подчиняющиеся законам гидродинамики; 3) тепловые процессы, подчиняющиеся законам теплообмена; 4) холодильные процессы, подчиняющиеся законам низких температур; 5) диффузионные процессы, подчиняющиеся законам диффузии; 6) химические процессы, связанные с химическими превращениями обрабатываемых материалов и подчиняющиеся законам химического взаимодействия.

Производственный процесс состоит из стадий производства, а они – из отдельных технологических операций. Производственные процессы могут быть периодическими, непрерывными и полунепрерывными.

Периодические (прерывающиеся) процессы осуществляются в аппаратах периодического действия. При этом конечный продукт выгружается из аппарата через определенное время, после чего аппарат загружается новой порцией исходных материалов и цикл повторяется.

Непрерывные процессы, происходящие в аппаратах непрерывного действия, характеризуются безостановочной загрузкой аппарата сырьем и непрерывным выпуском продукции. Такие процессы допускают максимальную автоматизацию, и нашли широкое применение на фармацевтических предприятиях.

В равной степени все это относится и к полунепрерывному (комбинированному) процессу, для которого характерна непрерывность: лишь отдельные его стадии проводятся периодически. Примером может служить процесс таблетирования, при котором прессование является непрерывным, а загрузка гранулята в бункер машины проводится периодически.

Для осуществления каждого производственного процесса необходимы: 1) исходные материалы; 2) машины; 3) энергия; 4) рабочая сила.

***Машиной*** называется сочетание механизмов, осуществляющих определенные целесообразные движения для преобразования энергии или производства работы. Основными узлами любой машины являются двигательный, передаточный и исполнительный механизмы, работа которых осуществляется во взаимосвязи. В качестве двигательного механизма применяются двигатели, в которых тот или иной вид энергии преобразуется в механическую энергию вращающегося вала или прямолинейно движущегося поршня. В условиях фармацевтического производства в качестве двигателей чаще всего используются электродвигатели. Исполнительными механизмами служат орудия, с помощью которых производится изменение свойств, состояния, формы или положения объекта обработки. Для приведения в движение исполнительного механизма нужны передаточные механизмы. Передаточные механизмы и механизмы преобразования движения встраиваются в машинах и аппаратах фармацевтического производства во всех, почти, известных модификациях.

Каждый приемно-передаточный и преобразующий движение механизм представляет собой кинематическую цепь, состоящую из кинематических пар и звеньев. Звеньями называются твердые тела, входящие в механизм. Это шатуны, ремни приводные, валы, подшипники и др.

Кинематической парой будет любое подвижное соединение двух соприкасающихся звеньев, например, поршня и цилиндра. Винт с гайкой являются винтовой парой.

Соединения нескольких кинематических пар составляют кинематическую цепь, которая может содержать различное число звеньев. Например, у кривошипно-шатунного механизма четыре звена, а у цепной передачи их насчитывается десятки.

Передаточные механизмы бывают двух типов: 1) с непрерывным касанием закрепленных на валах деталей; 2) с включением промежуточной гибкой связи, например, ремня.

Механизмы с непосредственным касанием деталей: фрикционная передача, зубчатая передача, червячная передача.

К механизмам с промежуточной гибкой связью относят: ременные и цепные передачи.

Механизмы, преобразующие движения: кривошипный механизм, кулисный механизм, кулачковый механизм, эксцентриковый механизм.

При производстве фармацевтических препаратов, кроме машин, широко используются различные аппараты. ***Аппарат*** – устройство, в котором на продукт или исходные материалы осуществляется воздействие, сопровождающееся изменением физико-химических свойств или их агрегатного состояния (напр., перколяторы, сушилки, дистилляторы и др.). В аппарате протекают тепловые, диффузионные, химические и другие процессы.

Основной частью любого аппарата является рабочая камера, в которой исходные материалы или продукты обрабатываются под влиянием физико-химических и биологических факторов.

***Тепловой баланс***. Переработка исходных материалов в фармацевтические препараты всегда связана с затратой энергии (механической, тепловой, электрической и др.). Поэтому одновременно с материальным балансом, на фармацевтических предприятиях составляют баланс энергетический, основываясь на законе сохранения энергии. Расчет ведут по формуле:

$$Q_1+Q_2+Q_3=Q_4+Q_5 ,$$

где $Q_1$ – количество тепла, введенного в процесс с материалами в виде физического тепла, Дж;

$Q_2$ – количество тепла, введенного в процесс извне, Дж;

$Q_3$ – количество тепла, выделяющегося в результате проведения процесса, Дж;

$Q_4$ – количество тепла, выведенного из процесса с материалами в виде физического тепла, Дж;

$Q_5$ – количество тепла, теряемого в окружающую среду, Дж.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *При использовании акустического перемешивания твердая фаза измельчается за счет:*
   A. Возникновения явления кавитации
   B. Турбулентного течения жидкости
   C. Электродиализа
   D. Высоковольтных разрядов
   E. Электроплазмолиза
2. *При производстве некоторых лекарственных форм необходимо использовать конвективные сушилки. Какие с приведенных относятся к сушилкам этого типа?*
   A. Сушилка с псевдоожиженным слоем, вакуум-сушильный шкаф
   B. Вакуум-сушильный шкаф, валковая вакуум-сушилка, сушилка с инфракрасными лучами
   C. Воздушно-циркуляционные сушилки, ленточные сушилки, сублимационные двухвалковые сушилки

D. Камерная, тоннельная, ленточная, барабанная, аэрофонтанная, сушилка с псевдоожиженным слоем, распылительная сушилка
E. Высокочастотная сушилка, сублимационная сушилка, камерная, тоннельная сушилки, барабанная сушилка

3. *Одним из методов разделения гетерогенных систем есть прессование. Как достичь производительности в силе при работе на гидропрессе?*
   A. Уменьшением диаметра плунжера насоса по сравнению с диаметром плунжера пресса
   B. Резким повышением давления
   C. Уменьшением высоты загрузочной корзины
   D. Применением манометра
   E. Использованием для заполнения пресса воды вместо масла
4. *Укажите принцип действия испарительного аппарата, основанного на закономерностях непрямого теплообмена с тонким слоем текущей жидкости и центробежной сепарацией:*
   A. Вакуум-аппарат с паровой рубашкой
   B. Трубчатый вакуум-выпарной аппарат
   C. Пулевой вакуум-выпарной аппарат
   D. Центробежный роторно-испарительный аппарат "Центритерм"
   E. Вакуум-выпарной аппарат с принудительной циркуляцией жидкости, которую испаряют
5. *При производстве растворов на фармацевтических предприятиях используют различное оборудование. Какие аппараты применяются для механического перемешивания жидкостей?*
   A. Пульсаторы
   B. Компрессоры
   C. Лопастные мешалки
   D. Жидкостные свистки
   E. Насосы
6. *Барботер - это устройство, которое используется при перемешивании:*
   A. Гравитационном
   B. Акустическом
   C. Механическом
   D. Пневматическом
   E. Циркуляционном
7. *При производстве лекарственных препаратов для получения необходимого количества готового продукта используют расходный коэффициент, являющий собой:*
   A. Отношение количества исходных материалов к массе готового и побочного продукта
   B. Отношение массы продукта к массе исходных материалов
   C. Отношение массы материальных потерь к массе исходных материалов
   D. Отношение массы исходных материалов к массе полученного продукта
   E. Отношение суммы количеств исходных материалов и готового продукта к массе материальных потерь

8. *Какие из указанных требований, выдвигающихся к материалам и аппаратам, относятся к экономическим:*
   A. Затраты на проектирование, изготовление и монтаж
   B. Соответствие температуры
   C. Скорость движения
   D. Удобство эксплуатации
   E. Запас прочности
9. *На фармацевтическом предприятии применяются различные типы сушилок. Какие сушилки принадлежат к типу контактных?*
   A. Валковые сушилки
   B. Ленточные сушилки
   C. Воздушно-циркуляционные сушилки
   D. Пневматические сушилки
   E. Распылительные сушилки
10. *В процессе изготовления фито- и органопрепаратов используют различные виды сушилок. Какую сушилку наиболее целесообразно использовать для высушивания термолабильных соединений?*
   A. Барабанная сушилка
   B. Валковая сушилка
   C. Ленточная сушилка
   D. Сушильный шкаф
   E. Лиофильная сушилка
11. *Для фильтрования растворов используют различную аппаратуру. Какие фильтры используют для фильтрования под вакуумом?*
   A. Центрифуги
   B. Друк-фильтры
   C. Рамные фильтр-прессы
   D. Фильтры-мешки
   E. Нутч-фильтры
12. *Для перемещения жидкостей используют гидравлические машины – насосы. Укажите, почему плунжер насоса гидравлического пресса делают значительно меньшего диаметра, чем плунжер пресса:*
   A. Для выигрыша в силе
   B. Для удобства в работе
   C. Для экономии металла
   D. Для безопасности в работе
   E. Для ускорения процесса
13. *В фармацевтической промышленности для очистки и выделения ряда органических веществ с высокой температурой кипения и нерастворимых в воде, можно применить:*
   A. Ректификацию
   B. Фракционную перегонку
   C. Перегонку с водяным паром
   D. Последовательную ректификацию
   E. Термический анализ

14. *Повышение биодоступности некоторых лекарственных препаратов вследствие предварительного получения эвтектических смесей может быть обусловлено увеличением:*
    A. Агрегации частиц
    B. Температуры кипения
    C. Температуры плавления
    D. Числа компонентов
    E. Дисперсности
15. *Изменение каких условий может привести к процессу коацервации?*
    A. Изменение концентрации электролита
    B. Изменение концентрации ВМС
    C. Все ответы правильны
    D. Изменение pH-среды
    E. Изменение температуры

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т.; Т. 1 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Автоматы для изготовления лекарственных форм и фасовки / В.Д. Новиков, О.Л. Тютенков, Н.А. Филипин, Ж.И. Яковлева – М.: Медицина, 1980. – 295 с.
3. Борисенко Ю.Б. УВ-1 - устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов // Тез. докл. Всесоюзн. науч. конф. “Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств”. - Харьков, 1983. - С. 18-20.
4. Муштаев В.И., Ульянов В.М. Сушка дисперсных материалов. – М.: Химия, 1988. – 352 с.
5. Муштаев В.И., Тимонин А.С., Лебедев В.Я. Конструирование и расчет аппаратов со взвешенным слоем. – М.: Химия, 1991. – 344 с.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп. в 2-х томах; Т. 1. - М.: Медицина, 1980. - 380 с.
7. Таблеточные машины в фармацевтической промышленности / Э.Э. Кольман-Иванов, В.А. Белоусов, Е.Е. Борзунов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.


## ТЕМА 2. ЭКСТРАКТЫ-КОНЦЕНТРАТЫ. МАСЛЯНЫЕ ЭКСТРАКТЫ.

**Цель:** Изучить номенклатуру и технологию производства экстрактов-концентратов и масляных экстрактов. Уметь обосновывать выбор экстрагентов или их смесей, способов очистки и оборудования в производстве экстрактов-концентратов и масляных экстрактов. Научиться проводить контроль качества готового продукта согласно требованиям нормативной документации.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Экстракты-концентраты: определение, характеристика.
2. Классификация экстрактов-концентратов.
3. Жидкие экстракты-концентраты: характеристика, технология производства, используемое оборудование.
4. Сухие экстракты-концентраты: характеристика, технология производства, используемое оборудование.
5. Масляные экстракты: определение, номенклатура, классификация, характеристика.
6. Экстрагенты, используемые при получении масляных экстрактов.
7. Способы получения масляных экстрактов. Используемое оборудование.
8. Стандартизация экстрактов-концентратов и масляных экстрактов.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**Экстракты-концентраты** – это особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходным материалом для приготовления водных вытяжек – настоев и отваров в условиях аптечного производства. Благодаря им, трудоемкие операции по получению настоев и отваров в аптеке, занимающие, с учетом остывания и процеживания, до 2 ч, сводятся к быстрому и простому растворению соответствующего экстракта-концентрата в воде.

*По консистенции* экстракты-концентраты могут быть жидкие и сухие. Технология получения экстрактов-концентратов ничем не отличается от технологии обычных жидких или сухих экстрактов, за исключением соотношений, в которых они готовятся, а также незначительных концентраций спирта, применяемого в качестве экстрагента. Вследствие этого, полученные с их помощью настои и отвары по составу биологически активных и сопутствующих веществ приближаются к водным извлечениям, полученным путем настаивания с горячей водой.

Экстракты-концентраты имеют следующие *преимущества*:

- хорошо растворяются в воде с образованием прозрачных растворов;
- внедрение их в условиях аптеки ускоряет процесс приготовления фармацевтических препаратов (настоев и отваров);
- их применение способствует повышению качества приготавливаемых настоев и отваров, т.к. они являются стандартизованными;
- стойки и удобны при хранении и транспортировке;
- их применение освобождает от необходимости хранения лекарственного растительного сырья.

Однако, наряду с определенными преимуществами, применение экстрактов-концентратов имеет и *отрицательные стороны*:

- сухие экстракты-концентраты гигроскопичны, при хранении склонны к отсыреванию, вследствие чего нарушается точность дозировки и затрудняется взвешивание. Для устранения этого недостатка и

стабилизации экстрактов предложен способ микрокапсулирования с использованием в качестве оболочек производных целлюлозы, аэросила, т.е. пленкообразующих веществ;

- настои, приготовленные из экстрактов-концентратов и конкретно из растительного сырья, часто имеют внешние различия по интенсивности окраски и степени прозрачности, в особенности настои из корня алтея и экстракта-концентрата алтея сухого (1:1). У больных эти различия вызывают сомнения в правильности приготовления лекарственных препаратов, поэтому при отпуске настоев, приготовленных из экстрактов-концентратов, рекомендуется делать на рецепте либо сигнатуре соответствующую пометку, чтобы при повторении заказа на лекарственный препарат он мог быть приготовлен тем же методом, что и в первый раз.

***Жидкие экстракты-концентраты*** (Extracta fluida standartisata) готовят традиционно в соотношении 1:2, т.е. при приготовлении из них настоев или отваров вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут двойное (по объему) количество концентрата, которое разбавляют соответствующим количеством воды.

В качестве экстрагента при получении экстрактов-концентратов используют растворы спирта низких концентраций (20-40%), чтобы по составу экстрагируемых веществ приблизить эти извлечения к аптечным водным извлечениям. Как метод экстрагирования чаще всего применяют перколяцию.

***Сухие экстракты-концентраты*** (Extracta sicca standartisata) получают упариванием жидких экстрактов и введением в их состав наполнителей: молочного сахара, декстрина либо их смеси в соотношении 1:1 либо 1:2, поэтому при изготовлении настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного количества сырья берут равное или двойное (по массе) количество экстракта-концентрата и растворяют его в соответствующем объеме воды.

Экстрагирование сырья проводится методом быстротечной перколяции; сушка – в вакуум-вальцовых сушилках. Наполнители (декстрин, молочный сахар или их смеси) вводят во время размола высушенного продукта.

Фармацевтической промышленностью выпускаются следующие экстракты-концентраты:

- жидкие: валерианы 1:2, пустырника 1:2, горицвета 1:2;
- сухие: алтейного корня 1:1, горицвета 1:1, термопсиса 1:1, ландыша 1:1, наперстянки 1:1.

Они максимально очищены, приближены по составу к водным извлечениям и стандартизованы по содержанию действующих веществ.

К группе экстракционных фитопрепаратов отнесятся также ***масляные экстракты*** (Extracta oleosa), или ***медицинские масла*** (Olea medicata), представляющие собой извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с помощью масла как экстрагента.

Ещё древние люди заметили, что масляные экстракты из лекарственных растений обычно эффективнее экстрактов на основе других растворителей. Этому явлению есть несколько объяснений.

*Во-первых*, в отличие от других экстрактов (отвары, спиртовые настойки, сухие концентраты) — усвоение масляного экстракта идет не только через кровь, а еще и через лимфатическую систему, потому что именно так усваиваются все жиры в организме.

*Во-вторых*, для многих лекарственных веществ и витаминов масло — хороший консервант, оно предохраняет вещества от прямого доступа кислорода и других окислителей, в масле практически не идут химические реакции между ингредиентами из растений, потому что нет диссоциации (а растительные экстракты содержат целый ряд компонентов, которые работают синергически). Масло восстанавливает микроциркуляцию в секреторных канальцах, помогает выводу токсинов. В масло из растений переходят очень сложные вещества полициклического и полифенольного строения, которые обладают очень сильными биологически активными свойствами.

Для экстракции лекарственного растительного сырья применяют растительные масла: персиковое, абрикосовое, подсолнечное, соевое, арахисовое, оливковое, кунжутное.

*Масляные извлечения* из растительного сырья *получают* двумя способами:

1. Непосредственное экстрагирование сырья маслом.
2. Предварительное экстрагирование сырья органическим растворителем с последующим переводом извлеченных веществ в масло.

Для получения масляных экстрактов чаще всего применяют мацерацию, противоточное экстрагирование, циркуляционное экстрагирование сжиженными газами и органическими растворителями.

*Номенклатура масляных экстрактов* невелика и включает следующие наименования: 1) масляный экстракт белены (Oleum Hyoscyami); 2) масляный экстракт дурмана (Oleum Stramonii); 3) масляный экстракт зверобоя (Oleum Hyperici); 4) масляный экстракт сушеницы (Oleum Gnaphalii); 5) масляный экстракт шиповника - каротолин (Carotolinum); 6) масляный экстракт облепихи (Oleum Hippophae).

Масляные экстракты белены и дурмана применяют в форме линиментов как болеутоляющие средства при невралгических и ревматических болях. Масляный экстракт зверобоя используют при изготовлении мазей, применяемых при перевязке ран или для втираний. Масло сушеницы и каротолин применяют путем накладывания на пораженные участки тканей салфеток, пропитанных указанными маслами.

Масляные экстракты выпускают во флаконах вместимостью 50, 100 и 250 мл. Хранят в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 20°С.

*Экстракты контролируют* по следующим показателям: описание, качественное и количественное определение действующих веществ, относительная плотность (для масляных экстрактов), содержание

растворителя (спирта), влаги, тяжелых металлов, микробиологическая чистота.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *При анализе сухого экстракта-концентрата термопсиса установлено завышенное содержание действующих веществ, влажность 5%. Как поступить в данном случае:*
   A. Разбавить до нормы лактозой
   B. Разбавить спиртом или водой до нормы
   C. Досушить под вакуумом
   D. Досушить до нормы, потом прибавить рассчитанное количество лактозы
   E. Забраковать серию
2. *Фитохимический цех предприятия изготавливает экстракционные препараты. В каком соотношении готовят жидкие экстракты-концентраты?*
   A. 1:1
   B. 1:2
   C. 1:5
   D. 1:10
   E. 1:20
3. *Какой концентрации спирт применяют в качестве экстрагента при получении экстрактов-концентратов:*
   A. 70 %
   B. 96%
   C. 75%
   D. 50%
   E. 20-40%
4. *На фармацевтическом предприятии изготавливают экстракты-концентраты. Укажите, в каком соотношении готовят сухие экстракты-концентраты:*
   A. 1:1
   B. 1:2
   C. 1:5
   D. 1:10
   E. 1:1000
5. *В фитохимическом цеху предприятия изготавливают экстракционные препараты. Укажите, с какой целью применяют экстракты-концентраты:*
   A. Для быстрого приготовления настоев и отваров в аптечной практике
   B. Как готовые лекарственные средства
   C. Для приготовления настоек
   D. Для приготовления густых экстрактов
   E. Для приготовления сухих экстрактов

6. *Для получения экстрактов-концентратов используют в качестве экстрагента:*
   A. Воду очищенную
   B. Спирт этиловый 95%
   C. Спирт этиловый 20-40%
   D. Этиловый эфир
   E. Хлороформную воду
7. *Фармацевтическое предприятие изготавливает экстракт-концентрат ландыша сухой, в котором состав действующих веществ превышает норму. Какие вещества используются для разведения экстракта?*
   A. Пектин, глюкоза
   B. Спирт этиловый
   C. Сахар молочный, глюкоза
   D. Вода очищенная
   E. Сахар, натрия хлорид
8. *Для быстрого приготовления водных вытяжек в аптечной практике используют стандартизированные жидкие и сухие вытяжки из лекарственного растительного сырья, которые изготавливаются на фармацевтических предприятиях. Укажите название этих вытяжек:*
   A. Жидкие экстракты
   B. Густые экстракты
   C. Сухие экстракты
   D. Экстракты-концентраты
   E. Настойки
9. *Сколько объемных частей жидкого экстракта-концентрата получают из одной весовой части лекарственного растительного сырья?*
   A. 2,0
   B. 0,5
   C. 1,0
   D. 10,0
   E. 5,0
10. *Для приготовления масла шиповника в промышленных условиях в качестве сырья используют:*
   A. Сухие семена плодов шиповника, освобожденных от мякоти
   B. Свежие плоды шиповника
   C. Сухие целые плоды шиповника
   D. Сухие измельченные плоды шиповника
   E. Плоды и цветы шиповника
11. *На фармацевтическом предприятии изготавливают масляные экстракты. Укажите, в каком соотношении их готовят:*
   A. 1:10
   B. 1:1
   C. 1:2
   D. 1:5
   E. 1:20

12. *Фитохимический цех предприятия изготавливает масляные экстракты. Какие методы экстрагирования более рационально применять в данном случае?*
   A. Противоточное экстрагирование, перколяция, реперколяция, мацерация
   B. Дробная мацерация, перколяция, реперколяция, мацерация
   C. Дробная мацерация, противоточное экстрагирование, циркуляционное экстрагирование сжиженными газами
   D. Циркуляционная экстракция сжиженными газами, перколяция, реперколяция, мацерация
   E. Дробная мацерация, противоточное экстрагирование, перколяция, реперколяция

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т.]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
4. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
5. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Х., 1972. - 50 с.


## ТЕМА 3. НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**Цель**: Изучить технологию и оборудование для производства новогаленовых препаратов. Уметь: рационально подбирать оборудование; составлять аппаратурную и технологическую схемы производства; проводить контроль качества, упаковку и маркировку готового продукта.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Новогаленовые препараты (НГП): определение, основные характеристики.
2. Чем отличаются галеновые препараты от новогаленовых. Примеры галеновых препаратов,
3. Методы очистки, используемые в производстве новогаленовых препаратов.
4. Сущность метода диализа, электродиализа, высаливания, спиртоочистки.
5. Жидкостная экстракция как метод очистки. Оборудование для жидкостной экстракции, применяемое в фармации. Особые требования к нему.
6. Методы сорбции. Их физический смысл.

7. Стадии производства новогаленовых препаратов.
8. В каких лекарственных формах выпускают максимально очищенные препараты (МОП)?
9. Методы стандартизации МОП.
10. Какие способы экстрагирования из сырья применяют в производстве МОП? Какие используют при этом экстрагенты?

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**Новогаленовые или максимально очищенные препараты (МОП) -** это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденных от балластных веществ.

В отличие от *галеновых препаратов* (настойки, экстракты), *новогаленовые препараты* проходят максимальную очистку с целью выделения суммы действующих веществ и характеризуются практически полным отсутствием сопутствующих, повышенной стабильностью и меньшим побочным действием, что в свою очередь отражается на силе и избирательности фармакологического действия и приближает данную группу препаратов к химически чистым веществам. Кроме всего прочего, последний фактор обуславливает возможность применения данной группы препаратов в форме инъекций.

Производство новогаленовых препаратов характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих веществ, характером получаемого препарата. Поэтому технологическая схема их получения может быть намечена в самых общих чертах; экстрагирование растительного сырья, очистка вытяжки, выпаривание, сушка, стандартизация, получение лекарственных форм.

При *экстрагировании растительного сырья* особое внимание уделяют выбору экстрагента и метода экстрагирования. Экстрагент подбирают экспериментально с учетом избирательности (селективности), по принципу максимального и в минимальные сроки извлечения действующих веществ и минимального – сопутствующих. Наряду с наиболее широко применяемыми экстрагентами (этанол, вода) используют водные растворы кислот, солей, смеси этанола с хлороформом или хлористым метиленом и др.

Из методов экстрагирования МОП часто применяют *противоточную экстракцию, мацерацию с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием* (при работающей мешалке), *циркуляционное экстрагирование* (если используют легко летучие экстрагенты).

*Очистка извлечений* от балластных веществ проводится щадящими методами. к которым относятся денатурация, высаливание, спиртоочистка, диализ и электродиализ, сорбция, жидкостная экстракция, смена растворителя, хроматография и др.

*Денатурация* – необратимый процесс разрушения высокомолекулярных соединений происходящий в результате воздействия нагрева, УФ-радиации, ультразвука.

*Высаливание* – обработка вытяжек содержащих высокомолекулярные природные соединения (белки, камеди, пектины) насыщенными растворами сильных электролитов приводящая к выпадению осадка. Это происходит потому, что ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. При этом исчезает гидратный слой у молекул биополимера, происходит слипание частиц и выпадение осадка.

*Спиртоочистка.* Механизм спиртоочистки аналогичен механизму высаливания. Спирт является сильно гидрофильным веществом, при добавлении к водному раствору биополимеров он отнимает у их молекул защитную гидратную оболочку и при этом сам гидратируется.

*Диализ* – процесс основанный на свойствах молекул биополимеров, имеющих большие размеры, не проходить через полупроницаемые мембраны, в то время, как молекулы меньших размеров проходят через них свободно. Для диализа используют пленки из желатина, целлофана, коллодия, нитроцеллюлозы. Диализ ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложении электрического тока (*электродиализа*).

*Сорбция* – процесс поглощения газов, паров или растворенных веществ твердыми и жидкими поглотителями. Различают несколько видов сорбции — адсорбцию, абсорбцию и хемосорбцию.

*Адсорбция* - поглощение вещества на поверхности сорбента.

*Абсорбция* - поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбция имеет место при получении эфирных масел анфлеражем цветов - жир всем своим объемом абсорбирует эфирное масло из сырья в закрытом сосуде.

*Хемосорбция* - поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относится ионный обмен.

В производстве новогаленовых препаратов чаще используется адсорбция, чем абсорбция.

*Жидкостная экстракция* является диффузионным процессом, при котором одно или несколько растворенных веществ извлекаются из одной жидкости с помощью другой нерастворимой или ограничено растворимой в первой.

*Смена растворителя* состоит в экстрагировании неполярным или малополярным (органическим) растворителем гидрофобных веществ (хлорофила, смол) вместе с действующими (сердечные гликозиды). Из вытяжки удаляют отгонкой экстрагент и добавляют к небольшому остатку воду. Затем удаляют отгонкой остатки органического растворителя. При этом гидрофобные вещества, нерастворимые в воде (хлорофилл, смолы и др.) выпадают в осадок и их удаляют фильтрованием или центрифугированием.

Ряд НГП (адонизид, лантозид, дигален-нео, коргликон, эрготал) являются официнальными и включены в ГФ X. Самую большую группу

составляют препараты, содержащие сердечные гликозиды. Отдельные НГП препараты получают из ЛРС, содержащего алкалоиды, флавоноиды, полисахариды и другие действующие вещества.

Приводим номенклатуру новогаленовых препаратов:

***Адонизид (Adonisidum)*** получают из травы адониса весеннего (горицвета или черногорки) (Adonis vernalis. L). Кардиотоническое средство. Применяют per os.

***Адонизид-концентрат*** с активностью 85-100 ЛЕД в 1 мл используют для производства препарата «Кардиовален» .

***«Сухой адонизид»*** получают дополнительной очисткой адонизида концентрата. Биологическая активность препарата 14.000-20.000ЛЕД в 1 г. Применяют для приготовления таблеток. Активность одной таблетки 10-15 ЛЕД.

***Лантозид (Lantosidum)*** получают из наперстянки шерстистой. Препарат выпускают во флаконах-капельницах по 15 мл. Применяют в амбулаторной практике для поддерживающей терапии при хронической недостаточности кровообращения.

***Коргликон (Corgliconum)*** получают из травы ландыша майского.

***Плантаглюцид (Plantaglucidum)*** получают из листьев подорожника большого. Выпускается в виде гранул. Применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при нормальной или пониженной кислотности.

***Мукалтин (Mucaltinum)*** **-** препарат, содержащий смесь полисахаридов (сухую слизь) из травы алтея лекарственного. Выпускают в виде таблеток. Применяют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей.

***Фламин (Flaminum)*** - препарат, содержащий сумму флавоноидов (флавонол, флавон и флавонон) бессмертника песчаного. Применяют как желчегонное и противовоспалительное средство.

***Ликвиритон (Liquiritonum)*** — препарат, содержащий сумму флавоноидов из корней и корневищ солодки уральской или солодки голой.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Фармацевтическое предприятие производит новогаленовые препараты. Укажите, при получении которого из них используют циркуляционный аппарат типа “Сокслет”?*
   A Адонизид
   B Дигоксин
   C Коргликон
   D Лантозид
   E Целанид
2. *При производстве максимально-очищенных препаратов используются специфические методы очистки вытяжек. Укажите метод, который относится к высаливанию:*

A Диализ
B Процесс действия на выдержку нагревания
C Действие насыщенных растворов сильных электролитов
D Действие УФ-излучения
E Ультразвуковая обработка

3. *При производстве максимально-очищенных препаратов используется очистка вытяжки методом жидкостной экстракции, которая представляет собой:*
   A Процесс действия ультразвука
   B Нагревание
   C Процесс действия электролитов
   D Диализ
   E Процесс извлечения веществ из одной жидкости посредством другой, не смешивающейся с первой
4. *Фитохимический цех предприятия производит максимально-очищенные препараты. При этом используются специфические методы очистки вытяжки. На чем основан метод диализа:*
   A На свойстве молекул биополимеров не проходить через полупроницаемые мембраны
   B На извлечения веществ из одной жидкости посредством другой, не смешивающейся с первой
   C На действии на вытяжку нагревания
   D На действии электролита
   E На процессе поглощения газов
5. *При очистке новогаленовых препаратов одним из методов является высаливание. В чем заключается механизм этого метода:*
   A В дегидратации молекул биополимеров
   B В диффузионном процессе извлечены веществ
   C В задержке биополимеров полупроницаемой мембраной
   D В поглощении растворимых солей сорбентами
   E В образовании солевых форм ионитов
6. *Фитохимический цех предприятия производит экстракционные препараты. Определите, для какого препарата подобраны: экстрагент - 24% этиловый спирт; оборудование – батарея перколяторов, кристаллизатор, фильтр-пресс, вакуум-выпарной аппарат:*
   A Плантаглюцид
   B Густой экстракт солодки
   C Жидкий экстракт алоэ
   D Сухой экстракт валерианы
   E Лантозид
7. *Фитохимический цех предприятия производит препараты разных групп. Определите, для какого препарата подобранны: экстрагент – 95 частей хлороформа и 5 частей этилового спирта; оборудование – аппарат Сокслета, котел с паровой рубашкой, вакуум выпарной аппарат, седиментатор, нутч-фильтр:*

A Плантаглюцид
B Адонизид
C Жидкий экстракт алоэ
D Лантозид
E Густой экстракт солодки

8. *Укажите, какой экстрагент используют при извлечении суммы алкалоидов из коры корней раувольфии змеиной для производства "Раунатина":*
   A. 10% раствор уксусной кислоты
   B. Спирто-хлороформная смесь
   C. Водный раствор аммиака
   D. 90% раствор этанола
   E. 5% раствор уксусной кислоты
9. *Фитохимический цех предприятия изготовляет максимально-очищенные экстракционные препараты. При этом используются специфические методы очистки вытяжек. Из приведенных выберите метод, который относится к высаливанию:*
   A. Процесс выпадания в осадок высокомолекулярных соединений под действием насыщенных растворов сильных электролитов
   B. Процесс влияния на вытяжку нагревания, УФ-радиация, ультразвук, в результате чего белки выпадают в осадок
   C. Метод, который основывается на свойствах молекул биополимеров не проходить через полупроницаемые мембраны
   D. Процесс поглощения газов, паров или растворенных веществ твердыми и жидкими поглотителями
   E. Процесс удаления из одной жидкости с помощью другого вещества, нерастворимого или ограниченно растворимого в первой
10. *Назовите наиболее весомый признак, который отличает новогаленовые препараты от галеновых:*
   A. Содержимое суммы активнодействующих веществ
   B. Возможность парентерального введения препаратов
   C. Использование для экстрагирования водных растворов этанола
   D. Использование адсорбционных методов очистки
   E. Использование противоточного экстрагирования
11. *Фармацевтическое предприятие выпускает препарат "Коргликон". Укажите сырье для его получения:*
   A. Кора крушины
   B. Трава полыни
   C. Корень одуванчика
   D. Листья подорожника
   E. Трава ландыша майского
12. *Фитохимический цех предприятия изготовляет экстракционные препараты. Укажите, для какого препарата подобрано: экстрагент – вода; оборудование – экстрактор с паровой рубашкой, роторно-пленочный*

*испарительный аппарат или пенный испаритель, пресс-фильтр, нутч-фильтр, вакуум-сушильный шкаф, шаровая мельница:*

A. Густой экстракт солодки
B. Плантаглюцид
C. Жидкий экстракт алоэ
D. Лантозид
E. Адонизид

13. *Фитохимический цех предприятия изготовляет максимально-очищенные экстракционные препараты. При этом используются специфические методы очистки вытяжки. Выберите из приведенных определений метод, который относится к жидкостной экстракции:*

A. Процесс удаления из одной жидкости с помощью другого вещества, нерастворимого или ограниченно растворимого в первой
B. Процесс влияния на вытяжку нагревания, ультразвука в результате чего белки выпадают в осадок
C. Процесс выпадения в осадок высокомолекулярных соединений под действием насыщенных растворов сильных электролитов
D. Метод, основанный на свойствах молекул биополимеров не проходить через полупроницаемые мембраны
E. Процесс поглощения газов, пары или растворенных веществ, твердыми и жидкими поглотителями

14. *Фитохимический цех предприятия изготовляет максимально-очищенные экстракционные препараты. При этом используются специфические методы очистки вытяжки. Найдите из приведенных определений метод, который относится к диализу:*

A. Процесс удаления из одной жидкости с помощью другого вещества, нерастворимого или ограниченно растворимого в первой
B. Метод, основанный на свойствах молекул биополимеров не проходить через полупроницаемые мембраны
C. Процесс влияния на вытяжку нагревания, ультразвука, в результате чего белки выпадают в осадок
D. Процесс выпадения в осадок высокомолекулярных соединений под действием насыщенных растворов сильных электролитов
E. Процесс поглощения газов, паров или растворенных веществ твердыми и жидкими поглотителями

15. *Фармацевтическое предприятие выпускает препарат "Коргликон". Укажите сырье для его получения:*

A Трава ландыша майского
B Трава полыни
C Корень одуванчика
D Листья подорожника
E Кора крушины

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. European Pharmacopoeia. – 3rd ed. supplement. – Strasbourg: Council of Europe, 1998. – 1777 p.
2. Аксельруд Г.А. Массообмен в системе твердое тело-жидкость. – Львов: Изд. ЛГУ, 1981. – С. 28-55.
3. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. – 549 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
5. Кивман Г.Я. Проблемы нормирования микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья / Г.Я. Кивман, Т.А. Шуб, В.С. Чудаева // Хим.-фарм. журн. – 1994. – №6. – С. 60-63.
6. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
7. Муравьев И.А. Некоторые вопросы моделирования экстракторов и изучение режима их работы. – В кн.: Лекарственные вещества / И.А. Муравьев, Ю.Г Пшуков; Под ред. Г.Н. Дорофеенко.– Ростов-на-Дону: ГУ Ростова-на-Дону, 1979. – С. 82-97.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
9. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
10. Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.]; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
11. Справочник Видаль. 1996. Лекарственные препараты в России. – М.: «АстраФармСервис», 1996 – 1296 с.
12. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
13. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
14. Фрей-Висслинг А. Ультраструктура растительной клетки / Фрей-А. Висслинг, К. Мюлеталер; пер. с англ. Клочко Н.Л., Цингер Н.В. - М.: Мир, 1968. - 364 с.

## ТЕМА 4. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. СОКИ. БАЛЬЗАМЫ. ЭЛИКСИРЫ.

**Цель:** Изучить технологию получения лекарственных препаратов из свежих растений (соки, бальзамы, эликсиры), уметь оценивать их качество. Уметь рационально подбирать оборудование и составлять технологические схемы производства.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Определение и классификация препаратов из свежего растительного сырья.
2. Преимущества и недостатки препаратов в форме соков, бальзамов и эликсиров.
3. Номенклатура фармакопейных бальзамов и эликсиров.
4. Товароведческий анализ растительного сырья, используемого при получении соков и лечебно-профилактических напитков
5. Пищевые (витаминные) соки. Технология производства и используемое оборудование.
6. Соки, получаемые из лекарственного растительного сырья.
7. Сгущённые соки. Технология производства и используемое оборудование.
8. Приготовление порошкообразных смесей для лечебно-профилактичесих напитков.
9. Консервирование соков.
10. Особенности состава бальзамов и эликсиров, их отличия от других фитохимических препаратов.
11. Технологический процесс производства бальзамов.
12. Особенности технологии эликсиров.
13. Контроль качества бальзамов и эликсиров.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

На сегодняшний день в большинстве стран мира сохраняется тенденция расширения производства препаратов из свежего растительного сырья, особенностью которых является содержание комплекса БАВ в неизменном состоянии.

Соки занимают значительную часть ассортимента данной группы препаратов и, в зависимости от технологии производства, подразделяются на несгущенные или натуральные соки, сгущенные и сухие соки; в зависимости от используемого сырья – овощные, фруктовые и соки лекарственных растений. Соки являются наиболее физиологически полноценной формой приема растительной пищи, в которой сохраняется максимальное количество неустойчивых, но необходимых организму физиологически активных веществ в их натуральном или малоизменённом виде. Соки могут использоваться как самостоятельные напитки, а также входить в состав лечебно-профилактических препаратов. Промышленностью выпускаются соки из

следующих видов растений: белладонны (Сукрадбел), наперстянки (Суккудифер), фейхоа (Сукфейсел), ландыша, подорожника, алоэ, коланхоэ, валерианы, дурмана, хвоща полевого, чистотела, водяного перца, чемерицы, мать-и-мачехи, крапивы и др.

Технология производства *несгущенных соков* включает проведение следующих операций: измельчение и отжим свежего растительного сырья, а также консервирование. Для измельчения используют машины-волчки, вальцы или вальцевой электроплазмолизатор. Для отжима сока, помимо пресса, можно использовать центрифугу или центробежную соковыжималку. Причем, соки, полученные на центрифуге или соковыжималке лучше, чем соки, полученные при помощи пресса. Центрифужный сок готовится в 3-4 раза быстрее, меньше окисляется. Кроме того, такой сок содержит до 10 % мякоти и является нектаром. В него переходит значительно больше активных веществ, и, следовательно, он биологически ценнее для организма. Для консервирования соков используют методы пастеризации и кипячения с последующим розливом сока в горячем виде. В некоторых случаях добавляют консерванты и антиоксиданты. Также используют вид специальной упаковки типа «Тетрапак».

Схема производства *сухих соков* включает в себя следующие стадии: приготовление растительных экстрактов, концентрирование соков, агломерирование, купажирование, расфасовку и маркировку.

Соки фильтруют, пастеризуют и сгущают в вакуум-выпарных аппаратах до концентрации 67-70 масс %.

Агломерирование осуществляют путем смешивания сахарного песка со смесью жидких компонентов, а затем осуществляют сушку на установке типа СПТ-100 в кипящем слое при температуре 50°С до влажности 2 %. Полученные гранулы многократно измельчают на дезинтеграторе до предельно однородного по структуре порошка, после чего купажируют в смесителе с сухими компонентами и ароматизаторами.

Купажирование (франц. coupage) – это смешение различных пищевых продуктов или их компонентов в определенных соотношениях для улучшения качества готового продукта, а также получения изделий определенного типа и состава.

Среди суммарных растительных препаратов также особое место занимают фитопрепараты в форме бальзамов и эликсиров.

*Эликсиры* (латинское “elixirum”, “elixir” от арабского “эль’иксир” — камень, “философский камень”) — жидкая лекарственная форма для перорального применения, представляющая собой прозрачную, часто окрашенную, смесь спиртоводных извлечений из растительного сырья с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов.

*Бальзамы* – это природные вещества, содержащие главным образом эфирные масла и смолы, представляющие собой густые, смолистые жидкости с сильным специфическим ароматом, вытекающие при повреждениях коры деревьев или кустарников, быстро густеющие и высыхающие на воздухе.

Бальзамы как готовая лекарственная форма могут применяться как

наружно так и перорально.

Бальзамы для наружного применения (латинское “balsama”; греческое “balsamon” — ароматическая смола) – мази, содержащие ароматические соединения (масло эфирное, смола, бензойная и коричная кислоты, альдегиды и др.) и имеющие характерный «бальзамический» запах.

Бальзамы для внутреннего применения – экстракционные композиции, получаемые из пряно-эфиромасличного и смолосодержащего растительного сырья. Данные препараты представляют собой густые жидкости с достаточно высоким содержанием спирта (40-50%), ароматическим запахом и жгучим пряным вкусом. Дискуссионным может показаться вопрос о разграничении бальзамов пероральных и эликсиров, которые также применяются перорально, но и между ними есть различие. Эликсиры (как следует из их определения) всегда прозрачны, пероральные бальзамы — нет.

Бальзамы и эликсиры благодаря их многокомпонентному составу обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительное, общеукрепляющее, общетонизирующее, седативное, анальгетическое и др.

До начала 20-го столетия копайский, перуанский, толутанский, канадский, ладанный, кедровый и другие бальзамы считались чудодейственными средствами при различных поражениях кожи, болезнях легких и верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. В настоящее время перуанский и толутанский бальзам внесены в Европейскую Фармакопею.

Перуанский бальзам – это темно-коричневая вязкая жидкость, выделенная из обожженных надрезанных стволов растения Myroxylon balsamum (L). Нерастворим в воде и жирных маслах, легко растворим в этаноле, содержит от 45 до 70% сложных эфиров, в основном бензилбензоат и коричнобензиловый эфир.

Толутанский бальзам - живица, полученная из неповрежденных стволов растения Myroxylon balsamum - твердая, хрупкая масса красно-коричневого цвета с ванильным запахом, нерастворима в воде и петролейном эфире, легкорастворима в спирте. Содержит от 25 до 50% свободных или связанных ароматических кислот (преимущественно коричную).

Один из природных бальзамов - это мед, в состав которого входит более 300 химических веществ.

Широко известен также такой природный бальзам как мумие. Это вещество, содержащее более 25 микро- и макроэлементов (соли кальция, магния, фосфора, марганца, меди, свинца, олова, железа, серы, кобальта). Кроме того, мумие содержит смолы, камеди, белковые вещества, бензойную кислоту и ряд жирных кислот.

В наши дни ассортимент лекарственных бальзамов и эликсиров постоянно расширяется благодаря внедрению в медицинскую практику ранее известных составов (бальзамы Биттнера, Маурера, Караваева, Вишневского и др.) и в связи с разработкой новых («Гастровитол», «Флора», «Фитулвент», «Грааль», бальзамические экстракционные масла и др.), эликсиры

Демидовский, Алтайский, Кедровит, Клиофит.

Ведущими методами качественного и количественного анализа для подобных многокомпонентных препаратов являются высокоэффективная жидкостная и газо-жидкостная хроматография (ВЭЖХ и ГЖХ), а также УФ-спектрофотометрия.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Фитохимический цех предприятия осваивает выпуск препарата из свежего растительного сырья. Какие методы экстрагирования применяют при этом:*
   A Мацерация 90% спиртом этиловым, бисмацерация
   B Перколяция, мацерация 70% спиртом
   C Реперколяция, противоточное экстрагирование
   D Экстрагирование в системе жидкость - жидкость, мацерация
   E Вихревая экстракция, циркуляционное экстрагирование
2. *На фармацевтической фабрике изготовляют сок из свежего растительного сырья. Укажите, какую операцию проводят на стадии очистки сока.*
   A Нагревание со следующим резким охлаждением
   B Использование инертных газов
   C Высаливание
   D Колоночная хроматография
   E Кристаллизация
3. *Фитохимический цех предприятия осваивает выпуск нового препарата. Подберите правильную технологическую схему получения сока из лекарственного растительного сырья:*
   A. Измельчение сырья, прессование, вторичное измельчение, вторичное прессование, консервирование сока, очистка
   B. Измельчение сырья, прессование, консервирование сока, очистка
   C. Измельчение сырья, прессование, вторичное измельчение, вторичное прессование, очистка, консервирование сока
   D. Измельчение сырья, прессование, очистка, консервирование сока
   E. Измельчение сырья, прессование, консервирование сока
4. *При антацидных гастритах используют сок подорожника. Каким способом получают сок подорожника?*
   A. Растворением концентратов
   B. Экстрагированием
   C. Сжиженными газами
   D. Прессованием под высоким давлением
   E. Мацерацией водным раствором этанола
   F. Реперколяцией в батарее перколяторов
5. *В фитохимическом цеху предприятия изготовляют соки свежих растений. Укажите, какую аппаратуру используют для измельчения растительного сырья:*

A. Траворезки
B. Машины-волчки, валки
C. Корнерезки
D. Шариковые мельницы
E. Дезинтегратор

6. *На фармацевтической фабрике изготовляют сок из свежего растительного сырья. Укажите, какую операцию проводят на стадии очистки сока:*
   A. Нагревание со следующим резким охлаждением
   B. Отстаивание
   C. Адсорбция
   D. Фильтрация
   E. Кристаллизация
7. *На фармацевтическом предприятии для изготовления грудного эликсира в реакторе с мешалкой растворяют рассчитанное количество густого или сухого экстракта. Укажите растение, из сырья которого изготовлен этот экстракт:*
   A. Горицвет весенний
   B. Алтей лекарственный
   C. Термопсис ланцетовидный
   D. Подорожник большой
   E. Солодка голая

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. - 549 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
6. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
7. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
8. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.

## ТЕМА 5. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОРГАНОПРЕПАРАТОВ. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ. ГОРМОНЫ. ФЕРМЕНТЫ.

**Цель:** Изучить производство препаратов органопрепаратов и биогенных стимуляторов, используемое оборудование, уметь оценивать их качество.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Классификация органопрепаратов, полученных из животного сырья.
2. Методы консервации и подготовки животного сырья в производстве органопрепаратов.
3. Особенности экстрагирования БАВ из животного сырья.
4. Способы очистки, используемые при получении высокоочищенных органопрепаратов.
5. Теоретические основы биостимуляции растительного и животного сырья.
6. Факторы, вызывающие образование биостимуляторов.
7. Биогенные стимуляторы, получаемые из ЛРС, особенности их технологии.
8. Особенности технологии производства биогенных стимуляторов, получаемых из животного сырья.
9. Препараты биогенных стимуляторов минерального происхождения, особенности их технологии.
10. Стандартизация препаратов биогенных стимуляторов.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

***Органопрепараты*** – препараты получаемые из органов и тканей растений и животных, действующими веществами которых являются продукты физиологического обмена, содержащиеся или накапливающиеся в органах, тканях и биологических жидкостях организма (гормоны, ферменты, витамины, биогенные стимуляторы и другие БАВ).

Несмотря на то, что большинство органопрепаратов выпускаемых за рубежом производятся путем химического синтеза и методами генной инженерии, в нашей стране органы и ткани растительного или животного происхождения остаются важным сырьевым источником. Для получения органопрепаратов используют свежее или высушенное растительное сырье, продукты мясоперерабатывающей промышленности (поджелудочная железа, слизистые оболочки кишечника свиней, сычуги крупного рогатого скота, молочных телят, семенники половозрелых животных). Животное сырье неустойчиво при хранении и транспортировке, поэтому его консервируют следующими методами: погружением в спирт или ацетон; засаливанием с помощью натрия хлорида или его концентрированного раствора; замораживанием.

На эндокринных заводах органопрепараты получают:

- в виде высушенных органов и тканей;
- в виде экстракционных препаратов;
- в виде индивидуальных максимально очищенных препаратов (МОП) парентерального значения.

Общая схема получения органопрепаратов из сырья животного происхождения включает следующие операции:

- замораживания или консервирования сырья (спиртом, ацетоном, засаливание натрий хлоридом или его концентрированным раствором);
- подготовку сырья (размораживание, мойка, механическое удаление посторонних тканей и жира);
- измельчение сырья до фарша и обезжиривание органическими растворителями;
- сушку сырья в вакуум-сушильных шкафах при температуре не выше 40˚С;
- измельчение сухой обезжиренной массы в фарфоровых шаровых мельницах (*при получении препаратов высушенных желез или тканей*);
- экстракция (*при получении экстракционных органопрепаратов*)
- очистку вытяжки-сырца и глубокую очистку (*при получении индивидуальных МОП парентерального назначения*).
- далее в соответствии с получаемой ЛФ.

Особую группу препаратов составляют ***биогенные стимуляторы***.

Тканевая терапия, или лечение биологическими стимуляторами, представляет собой новый принцип лечебной медицины. Начало ему положено академиком-офтальмологом В.П. Филатовым. Согласно его учению, отделённые от организма животные или растительные ткани при воздействии на них неблагоприятных условий, подвергаются биохимической перестройке, вырабатывая особый класс веществ «биогенные стимуляторы» (возбудители).

Из факторов, способствующих образованию биогенных стимуляторов выделяют низкую температуру (2-4$^{o}$ выше нуля), хранение их в темноте, воздействие химических агентов, повышенная температура, травматические повреждения, облучение рентгеновскими и ультрафиолетовыми лучами, влияние токсических доз некоторых веществ, интенсивная мышечная работа.

Биогенные стимуляторы, будучи введёнными в организм (путём пересадок консервированных тканей или инъекций экстрактов), активируют в нём жизненные процессы, благодаря чему повышаются биологические функции организма, а в случае возникновения болезни – сопротивляемость и регенеративные свойства организма.

Тканевые препараты, повышая неспецифическую резистентность организма, в отличие от других препаратов подобного действия, не обладают кумулятивными и анафилактическими свойствами, не вызывают привыкания и усиливают антитоксическую функцию печени. Безвредность препаратов биогенных стимуляторов подтверждается также отсутствием тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных проявлений.

В настоящее время созданы большие мощности поточного промышленного выпуска всей номенклатуры препаратов биогенных стимуляторов, которые в зависимости от источника получения подразделяют на препараты растительного, животного и минерального происхождения.

К биостимуляторам *растительного происхождения* относят: экстракт алоэ жидкий (готовят из биостимулированных листьев алоэ древовидного), водный экстракт алоэ жидкий, экстракт алоэ жидкий для инъекций (водный экстракт из свежих или высушенных листьев алоэ), таблетки алоэ, линимент алоэ, сок алоэ, препарат Биосед (водный экстракт из биостимулированной свежей травы очитка большого).

К биостимуляторам *животного происхождения* относятся следующие препараты: стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций; экстракт плаценты для инъекций; амниоцен; амниоцен для инъекций; полиобиолин; хонсурид; румалон; плазмол; спленин; солкосерил; актовегин; апилак; прополис; аэрозольный препарат «Пропосол»; мазь «Пропоцеум»; настойка прополиса; цветочная пыльца.

Номенклатура препаратов минерального происхождения включает: пелоидин; гумизоль; ФиБС для инъекций; торфот; вулнузан.

Для *стандартизации* биогенных стимуляторов используются такие тесты: дрожжевой нефелометрический тест; определение бродильной энергии; определение биологической активности препарата по усилению регенерации эпителия роговицы изолированного глаза лягушки; тест на фагоцитарную активность; определение окисляемости и pH растворов.

***Гормоны*** - БАВ разной химической природы, образующиеся специализированными клетками желез внутренней секреции, которые выделяются непосредственно в кровь, лимфу и регулируют обмен веществ и физиологические функции организма. Чаще всего гормоны и гормональные препараты классифицируют по химической структуре:

• Гормоны белковой природы: простые (инсулин, пролактин, гормон роста) и сложные (фолотропин, лютропин, тиротропин) белки.

• Гормоны пептидной природы: глюкоген, кальцитонин, соматостатин, вазопрессин, окситоцин.

• Гормоны липоидной природы (стероидные гормоны): кортикостероиды, андрогены-эстрогены, простагландины.

• Парагормоны, тканевые гормоны: гастрин, гепарин.

По характеру действия гормоны разделяют на пусковые (тропные факто- ры, гормоны ЦНС) и исполнительные (гормоны периферических желез).

*Препараты гормонов поджелудочной железы.* Инсулин для инъекций, Суинсулин, Суспензия инсулин-протамина для инъекций, Суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций, протамин цинк-инсулин для инъекций.

*Препараты гормонов щитовидной железы:* Тиреоидин, Трийодтиронина гидрохлорид.

*Препараты гормонов гипофиза:* Кортикотропин для инъекций, Тиротропин, Лактин, Адипозин.

*Препаратпы гормонов надпочечников:* Адреналина гидрохлорид, Адреналина гидротартрат, Кортизона ацетат, Гидрокортизон, Преднизолон, Метилпреднизолон, Дексаметазон, Синафлан.

*К препаратам неспецифического действия* относят: *пантокрин* – жидкий спиртовый (50%) экстракт из пантов марала и пятнистого оленя*; рантарин* — 40% спиртовый экстракт из пантов северного оленя; *витогепат* – водный очищенный экстракт их свежей печени крупного рогатого скота.

***Ферменты*** – биологические катализаторы белковой природы, которые синтезируются в клетках живых организмов, ускоряют и координируют биохимические реакции обмена веществ.

В зависимости от типа химической реакции, которую катализирует тот или иной фермент, выделяют шесть классов ферментов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы (синтетазы).

Сырьем для экспериментального и промышленного получения ферментов являются, главным образом, биологический материал – микроорганизмы, ткани растений и животных.

Перечень ферментов из сырья *животного* присхождения включает препараты:

- ферментов слизистой оболочки желудка (пепсин, Ацидин-пепсин, Абомин, сок желудочный натуральный;
- ферменов поджелудочной железы (панкреатин, дезоксирибонуклеаза, Рибонуклеаза аморфная, Химотрипсин кристаллический, Трипсин кристаллический, Пантрипин);
- ферментов из семенников (Ронидаза, Лидаза).

К препаратам из сырья *растительного* происхождения относятся: Папаин, Химопапаин, Фицин, Бромелин, Кислая фосфатаза, Пероксидаза, Нигедаза, Уреаза и др.

На основе процессов *микробиологического синтеза* выпускают ферменты амилоризин и амилосубтилин.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Препарат, который получают из грязи Куяльницкого лимана с добавлением кумариновой и коричной кислоты имеет название:*
   A. Биосед
   B. Пелоидин
   C. Пелоидодистиллят для инъекций
   D. ФИБС
   E. Гумизоль
2. *Какое сырье применяют для производства препарата биогенного стимулятора – ФИБС?*
   A. Овсяная солома
   B. Опилки
   C. Початки кукурузы
   D. Торф
   E. Лиманная грязь

3. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов, которые получают из минеральных источников.*
   A. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
   B. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
   C. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, плазмол, солкосерил
   D. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, плазмол
   E. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил
4. *Фитохимический цех предприятия изготвливает биогенные стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов животного происхождения.*
   A. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, плазмол, солкосерил
   B. Экстракт алоэ жидий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
   C. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
   D. Экстракт алоэ жидий, линимент алоэ, плазмол
   E. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил
5. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов растительного происхождения.*
   A. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, сок алоэ, биосед
   B. Экстракт алоэ жидкий, пелоидин, сок алоэ, биосед
   C. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
   D. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
   E. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил
6. *На фармацевтической фабрике изготовляют органопрепараты. Какое оборудование следует использовать для измельчения органов животных?*
   A. Механизированные мясорубки типа “волчок”
   B. Барабанные пулевые мельницы
   C. Валковые дробилки
   D. РПА
   E. Дисмембратор
7. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из лекарственного растительного сырья. Какие условия необходимо создать, чтобы в изолированных тканях растений начали вырабатываться биогенные стимуляторы?*
   A. Повышенная температура воздуха 37-40°С, темное место
   B. Яркий свет, разрежение (600 мм.рт.ст.)
   C. Сниженная температура воздуха 2-6°С, темное место
   D. Повышенная влажность воздуха, повышенная температура воздуха
   E. Сниженная влажность воздуха, повышенная температура
8. *На фармацевтическом предприятии выпускают гормональные препараты. Укажите, из какого сырья получают инсулин:*
   A. Передняя часть гипофиза
   B. Поджелудочная железа крупного рогатого скота и свиней
   C. Щитовидная железа

D. Кора надпочечников
E. Задняя доля гипофиза

9. *Пантокрин – это спиртовая вытяжка из не окостенелых измельченных рогов:*
   A. Антилопы
   B. Козы
   C. Овцы
   D. Марала
   E. Коровы
10. *Для уменьшения денатурации при производстве ферментных препаратов используют:*
   A. Метод кристаллизации
   B. Метод сорбции
   C. Метод осаждения при низких температурах
   D. Метод аффинной хроматографии
   E. Электрофорез
11. *Разделение растворов биополимеров методом гель-хроматографии происходит соответственно*
   A Размеров молекулы
   B Адсорбции на поверхности сорбента
   C Взаимодействия разделяемых веществ с ионогенними группами сорбента
   D Гидратации молекул
   E Физического раздела веществ между двумя фазами

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


A. Дегтяренко Т.В. Иммунокорегирующее действиет тканевых препаратов различного происхождения // Офтальмологический журнал.-1995.-№2.-С.77-83.
B. Дегтяренко Т. В., Мокулъкин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. Одесса, 1997. – 376 с.
C. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса/А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. П. Черных, И. А. Зупанец, С. А. Тихонова// Х.: Основа, 1998.— 384 с.
D. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-Експертний фармакопейний центр”. 1-е вид.-Х.:РІРЕГ,2001.-531 с.
E. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.

## ТЕМА 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ, СИРОПЫ, АРОМАТНЫЕ ВОДЫ, ЭФИРНЫЕ МАСЛА.

**Цель**: изучить технологические особенности получения фармацевтических растворов, сиропов, ароматных вод, эфирных масел. Ознакомиться с основным технологическим оборудованием, упаковочными материалами и маркировкой продукции.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика фармацевтических растворов.
2. Методы растворения и их классификация
3. Характеристика растворимости согласно ГФУ
4. Сиропы. Классификация сиропов.
5. Номенклатура вкусовых и лекарственных сиропов. Назначение сиропов.
6. Требования, предъявляемые к сырью для приготовления сиропов?
7. Характеристика, назначение и номенклатура ароматных вод.
8. Способы получения ароматных вод.
9. Теоретические основы процесса перегонки эфирных масел с водяным паром.
10. Аппаратура, применяемая для получения ароматных вод.
11. Технология получения горько-миндальной воды. Исследование ее качества и хранение.
12. Эфирные масла.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

***Растворы*** – жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и одного или нескольких компонентов, распределенных в нем в виде ионов или молекул.

Медицинские растворы отличаются большим разнообразием свойств, состава, способов получения, применения и занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются изменяемостью состава, а от смесей - однородностью. Одной из важных особенностей процесса растворения является его непроизвольность (спонтанность).

В зависимости агрегатного состояния растворяемых веществ все растворы разделяются на растворы твердых, жидких и газообразных веществ, а в зависимости от применяемого растворителя – водные, спиртовые, глицериновые, масляные растворы. Кроме того, особую группу составляют сиропы и ароматные воды.

Технология приготовления фармацевтических растворов сводится к операциям растворения или смешивания, очистки и фасовки. При незначительном растворении некоторых веществ прибегают к использованию операций нагревания и предварительного измельчения.

**Сиропы** (Sirupi) представляют собой концентрированные растворы сахарозы в воде (до 64%) и перебродивших ягодных соках, а также смеси их с растворами лекарственных веществ, настойками и экстрактами. Это густые жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

Сиропы в зависимости от состава подразделяют на вкусовые и лекарственные.

В качестве основы для приготовления *лекарственных сиропов* широко используются вещества как природного так и синтетического происхождения: низкоатомные спирты (глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль); подсластители (мальтитол, фруктоза, глюкоза, сахарин и т.д.); консерванты (сорбиновая кислота, смесь нипагина с нипазолом, бензолкония хлорид и др.); красители (понсо, эритрозин, тартразин, тропеолин 00 и др.); стабилизаторы (натрия фосфат двузамещенный, лимонная кислота). В некоторых случаях для приготовления сиропов как консистентная добавка и коригент вкуса используется сахарный сироп в концентрации 64%. Он способствует повышению осмотического давления. При этом полностью подавляет рост и развитие микрофлоры во врачебной форме. Однако, употребление сахара в больших количествах не всегда оправдано. В некоторых случаях он может вызывать снижение всасывания и активности действующего вещества, повышения токсичности, а также он противопоказан больным сахарным диабетом и детям, страдающим диатезом.

Использование синтетических фруктовых пищевых отдушек позволяет получить сиропы с разнообразной имитацией фруктового привкуса - малины, апельсина, яблоки, и тому подобное.

Изготовление лекарственных сиропов на основе фруктовых соков не целесообразно, вследствие возникающего их сбраживания в процессе хранения, что приводит к выпадению осадка и появлению плесени.

Ассортимент лекарственных сиропов включает следующие препараты: алтейный сироп, ревенный сироп, солодковый сироп, «Пертуссин», сироп шиповника, сироп алоэ с железом, «Амброгексал», «Бисептол сироп», сироп боярышника, сироп бромгексина, «Бронхикум», «Бронхолитин», «Бронхоцин», «Лазолван» и др.

Технология получения лекарственных сиропов включает следующие стадии: подготовка помещения, подготовка сырья и материалов, приготовление сиропа, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта.

*Вкусовые сиропы* используются исключительно как средства, исправляющие вкусовые качества основных действующих веществ лекарственных препаратов. К ним относятся сахарный, инвертный, сахаро-паточный, сахаро-инвертный, сахаро-инвертно-паточный сиропы, а также все фруктово-ягодные сиропы. Сахарный сироп также используется в таблеточном производстве в качестве склеивающего вещества для приготовления гранулятов. Инвертный сироп получают из сахарного сиропа путем инвертирования (гидролиза) сахарозы при нагревании сахарного сиропа в присутствии кислоты (катализатор); при необходимости кислоту нейтрализуют. Инвертный сироп – это смесь равного количества глюкозы и

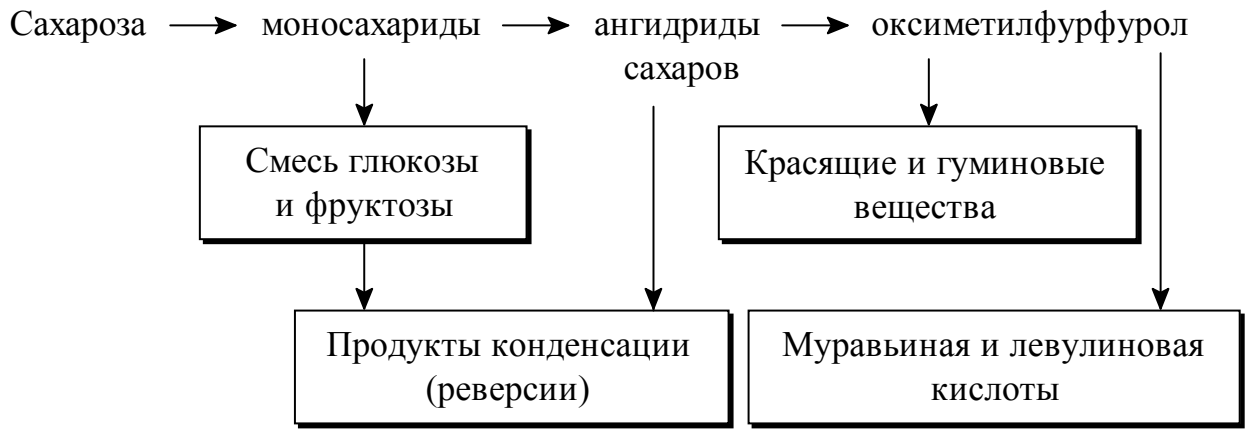
фруктозы; сахаро-паточный – смесь сахарозы и патоки. Фруктово-ягодные сиропы используются как корригенты вкуса в технологии детских лекарственных форм.

Для приготовления сиропов используют сахар высшей очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы и не более 0,4% воды. Он не содержит ультрамарина, который является причиной порчи сиропов в результате появления сероводорода. В некоторых случаях для их консервации добавляют спирт этиловый. В безводном спирте сахар не растворим, но при наличии воды в спирте его растворимость увеличивается.

На фармацевтических заводах или фабриках ***сахарный сироп*** готовят в меднолуженых сироповарочных котлах с паровым обогревом, имеющих якорную мешалку. При приготовлении небольших количеств сиропов применяют паровые чугунные эмалированные чаши, которые закрываются деревянной крышкой.

Для приготовления сиропа сначала в котел засыпают сахар (из расчета 0,64 кг сахара на 1 кг сиропа) и смачивают его небольшим количеством воды. Смесь оставляют на 30 минут – за это время сахар становится рыхлым и легче растворяется. Затем добавляют остальную воду (0,36 л на 1 кг сисропа), в котел подают пар и нагревают смесь до 60-70°С. Сахар можно добавлять частями в подогретую воду при непрерывном помешивании.

После полного растворения сахара сироп должен вскипеть 2 раза, образующуюся при этом пену (белковые и слизистые вещества) удаляют шумовкой. Варка сиропа должна быть непродолжительной: нагревание смеси для растворения сахара – 35-40 мин и двукратное кипячение смеси – 20-25 мин. Это исключает карамелизацию сахара, приводящую к изменению цветности сиропа, увеличению содержания редуцирующих веществ, что влечет за собой снижение стойкости сиропов при хранении.




Нагревание в течении длительного времени приводит к дегидратации сахара и образованию ангидридов глюкозы. Они могут соединяться или друг с другом, или с неизменной молекулой сахара, образуя реверсии (продукты конденсации). При дальнейшем нагревании образуется метилфурфурол. Он, в свою очередь, распадается с разрушением углеводного скелета и образованием муравьиной и левулиновой кислот или окрашенных

соединений.

Однако среди продуктов изменения сахаров имеются такие, которые положительно влияют на устойчивость сиропов против кристаллизации – смесь ангидридов сахаров и продуктов реверсии (конденсации). Стойкость против засахаривания и гигроскопичность также зависит от содержания редуцирующих веществ (в частности, от наличия глюкозы).

Для оценки стойкости против засахаривания предложен метод определения легкогидролизуемых ангидридов (диангидриды сахаров, соединения ангидридов с неизменным сахаром и другие продукты конденсации).

Признаком готовности сиропа является отсутствие образования пены.

Готовый сироп процеживают через металлическую сетку и в горячем состоянии фильтруют. Используют различные конструкции фильтров (друк-, нутч-фильтры, фильтр ХНИХФИ и др.), небольшие объемы фильтруют через несколько слоев марли.

Сахарный сироп представляет собой прозрачную бесцветную или слабо желтого цвета, густоватую жидкость сладкую на вкус, без запаха, нейтральной реакции, плотность которой 1,308-1,315, показатель преломления 1,451-1,454. Хранят сахарный сироп в наполненных доверху и хорошо укупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте.

Контроль качества готовых сиропов проводят по следующим показателям: описание, идентификация, концентрация глицерина, пропиленгликоля, содержание примесей, pH, вязкость, плотность, объем наполнения контейнера, количественное содержание действующих веществ, тяжелые металлы, микробиологическая чистота. Этикетка лекарственного препарата в форме сиропа должна обязательно содержать также название и концентрацию подсластителей. При дозировании сиропов применяются дозирующие устройства (мерные ложки, стаканчики), предназначенные для измерения прописанного объема.

Препараты, содержащие в водном или водно-спиртовом растворе эфирные масла, называются ***ароматными водами*** (Aquae aromaticae).

Ароматные воды - прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие специфическим запахом входящих в их состав веществ. Лечебное действие ароматных вод проявляется у некоторых из них, в основном же они предназначены для исправления вкуса и запаха лекарств с неприятными органолептическими свойствами.

В зависимости от способа получения различают: ароматные воды, полученные перегонкой эфиромасличного растительного сырья с водяным паром и растворением в воде эфирных масел (простые ароматные воды), в соотношении 1:1000 (за исключением сильно пахнущего розового масла - 1:4000). При этом имеют дело с бинарными системами, состоящими из двух жидкостей, взаимно нерастворимых и химически друг на друга не влияющих. Температура кипения их более низкая, чем температура кипения каждой жидкости в отдельности. Над поверхностью такой смеси создается давление пара

каждой из этих жидкостей, а общее их давление P равно сумме парциальных давлений компонентов (закон Дальтона):

$$P = P_b + P_m ,$$

где $P_b$ - парциальное давление воды;

$P_m$ - парциальное давление эфирного масла.

В результате, давление паров над смесью достигает атмосферного давления раньше, чем начинает закипать вода, поэтому смесь кипит при более низкой температуре. Весовые количества компонентов в смеси находят по формуле:

$$q_b / q_m = (M_b \cdot P_b) / (M_m \cdot P_m)$$

где $q_b$ и $q_m$- массы паров воды и эфирного масла,

$P_b$ и $P_m$ - их парциальное давление,

$M_b$ и $M_m$- их относительная молекулярная масса.

Эта формула дает возможность рассчитать расход пара, необходимого для гидродистилляции эфирного масла.

Собственным терапевтическим действием обладают: горько-миндальная, укропная и мятная воды. Горько-миндальная вода применяется в качестве болеутоляющего средства, успокаивающего нервную систему, понижающего температуру и ослабляющего лихорадочные явления. Укропная вода применяется при метеоризме. Мятная вода обладает слабым антисептическим действием.

Технология получения ароматных вод включает следующие стадии: перегнанные ароматные воды: подготовка производства, подготовка сырья, перегонка, очистка, стандартизация, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта; простые ароматные воды: подготовка производства, подготовка сырья, растворение, очистка, стандартизация, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта.

Технологический процесс получения горько-миндальной воды является наиболее сложным, так как предусматривает стадию расщепления гликозида амигдалина, которое происходит под влиянием находящегося в семенах фермента эмульсина.

При неправильном хранении горько-миндальной воды в результате различных химических превращений в препарате может появляться аммиак, который влечет за собой образование цианистого аммония, а также бензгидрамида:

$$3C_6H_5COH + 2NH_3 \rightarrow 3H_2O + C_6H_5CH \begin{matrix} \diagup\!\!\diagup\ N = HCH_5C_6 \\ \diagdown\!\!\diagdown\ N = HCH_5C_6 \end{matrix}$$

В результате полимеризации бензальдегида образуется бензоин:

$$2C_6H_5COH \rightarrow C_6H_5 - CO - C_6H_5$$

Кроме этого, бензальдегид, окисляясь кислородом воздуха, превращается в бензойную кислоту:

$$2C_6H_5COH + O_2 \rightarrow 2C_6H_5COOH$$

В результате появления примесей горько-миндальная вода приобретает посторонний запах, становится мутной, в ней уменьшается содержание цианистого водорода, образуются кристаллы (бензоин).

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *На фармацевтическом предприятии изготавливают ароматную воду. Укажите аппаратуру, необходимую для изготовления ароматной воды методом перегонки:*
   A. Перегонный куб с паровой “рубашкой”, барботер, холодильник, сборник дистиллята
   B. Смеситель, перегонный куб, сборник дистиллята
   C. Барботер, холодильник, сборник дистиллята
   D. Траворезка, перегонный куб, холодильник
   E. Смеситель с лопастными мешалками, фильтр, сборник дистиллята
1. *На фармацевтическом предприятии изготавливают ароматные воды. Укажите, в каком соотношении готовят укропную воду.*
   A. 1:2000
   B. 1:4000
   C. 1:1000
   D. 1:10
   E. 1:1
2. *При получении горько-миндальной воды проводят 12 часовое замачивание сырья при комнатной температуре для:*
   A. Гидролиза амигдалина
   B. Гидролиза жиров
   C. Белков
   D. Синигрина
   E. Сахаров
3. *Экстракция эфирных масел сжиженными газами проходит при следующих условиях температуры и давления:*
   A. Высокое давление в экстракторе, комнатная температура и близкое к атмосферному давление в выпарном кубе
   B. Близкое к атмосферному давление в экстракторе, высокая температура в выпарном кубе
   C. Низкая температура (до –30°С) и низкое давление (около 1 атм) во всей системе
   D. Высокая температура (к +70°С) и давление (10-60 атм) во всей системе
   E. Высокое давление в экстракторе, выпарном кубе подключают к вакуумной магистрали
5. *Какой тип мешалок следует использовать при приготовлении сахарного сиропа для предотвращения избыточного налипания сиропа к стенкам реактора:*
   A. Якорные
   B. Пропеллерные

C. Турбинные
D. Пневматические
E. Циркуляционные

F. *На предприятии выпускают лекарственные сиропы. Назовите, какой сироп используется как основа:*
A. Вишневый
B. Сахарный
C. Малиновый
D. Ревенный
E. Солодковый

7. *Сахарный сироп фильтруют в горячем состоянии с целью:*
A. Ускорения процесса фильтрации
B. Предотвращения микробной контаминации
C. Предотвращения кристаллизации сахара
D. Удаления избытка влаги
E. Повышения вязкости сиропа

8. *Для приготовления сиропа используют 82 части сахарного сиропа; 1 часть KJ (KBr); 12 частей жидкого экстракта чабреца и 5 частей 96% этанола. Как называется этот препарат?*
A. Амброксол
B. Холосас
C. Пертуссин
D. Бронхолитин
E. Сироп солодковий

9. *Какую роль выполняет инвертный сахар в сиропе шиповника?*
A. Предотвращает гелеобразование
B. Стабилизатора витамина С
C. Солюбилизатора кислоты аскорбиновой
D. Предотвращает коагуляцию белков и пектинов
E. Предотвращает брожение

10. *Какой из перечисленных сиропов используют в качестве средства, которое улучшает вкусовые качества основных действующих веществ лекарственных препаратов?*
A. Алтейный сироп
B. Сахарный сироп
C. Сироп из ревеня
D. Сироп корня солодки
E. Сироп шиповника

11. *Сиропы, которые не содержат действующих веществ используется в промышленном производстве в качестве:*
A. Растворителей для приготовления жидких лекарственных форм
B. Основ для приготовления неводных лекарственных форм
C. Как эмульгаторы
D. Корректирующих веществ, как склеивающие и загустители
E. Как стабилизаторы

12. *С целью предотвращения пригорания, инверсии и карамелизации, приготовление сахарного сиропа проводят:*
   A. С добавлением кислоты лимонной
   B. В реакторах с паровой рубашкой и якорной мешалкой
   C. В 60-64% концентрации
   D. Путем растворения в кипящей воде
   E. С использованием сахара рафинада
13. *Почему при оптимальной концентрации сахарного сиропа в нем практически не развиваются микроорганизмы?*
   A. В результате высокого pH
   B. Осмотическое давление в растворе выше, чем в микроклетке
   C. Благодаря снижению поверхностного натяжения между раствором и микроклеткой
   D. Только благодаря введению консервантов
   E. В результате низкого pH
14. *Назовите адсорбент, не применяющийся для очистки медицинских растворов:*
   A. Алюминия оксид
   B. Фильтровальная бумага
   C. Асбест
   D. Тальк
   E. Каолин
15. *Какой тип мешалок используют для скоростного перемешивания растворов с небольшой вязкостью?*
   A. Планетарные мешалки
   B. Турбинные мешалки
   C. Винтовые мешалки
   D. Якорные мешалки
   E. Барабанные мешалки
16. *В химическом цеху изготавливают спиртовой раствор кислоты салициловой. Укажите аппаратуру, используемую для фильтрования спиртовых растворов:*
   A. Фильтры, работающие под давлением
   B. Фильтры, работающие под вакуумом
   C. Центрифуги
   D. Стеклянные фильтры
   E. Фильтр “Владипор”
17. *В химическом цеху изготавливают спиртовой раствор кислоты борной. Укажите фильтры, используемую для фильтрования этого раствора:*
   A. Фильтры-мешки
   B. Нутч-фильтри
   C. Стеклянные фильтры
   D. Мембранные фильтры
   E. Друк-фильтры
18. *На фармацевтическом предприятии изготавливают спиртовые*

*растворы. Укажите особенность приготовления спиртового раствора йода 5%:*

A. Йод кристаллический растворяют в воде, добавляют калия йодид и спирт этиловый при перемешивании
B. Одновременно в спиртоводном растворе растворяют йод и калия йодид
C. В стеклянные бутыли наливают спирт, йод помещают в марлевые мешки так, чтобы спирт покрыл их наполовину и после полного растворения йода раствор отстаивают и фильтруют
D. В реактор помещают йод кристаллический, калия йодид и двойное количество по отношению к калия йодиду воды очищенной, потом добавляют спирт этиловый и перемешивают до полного растворения всех компонентов
E. Калия йодид растворяют при нагревании и перемешивании в спирте и добавляют йод кристаллический

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Брехман И.И. Природные комплексы биологически активных веществ. Сахар и здоровье человека // Фармация. – 1991. – №3. - С. 84-85.
2. Головкин В.В. Разработка состава и технологи сиропа “Гремель” // Вістник фармації. – 2006. – № 4. – С. 36-40.
3. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Харьков. 1972. - 50 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531с.
5. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
6. Крышень П.Ф. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине / П.Ф. Крышень, Ю.И. Рафес. – К.: Наукова думка, 1979. – 292 с.
7. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
9. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
10. Ткачук І.О. Розробка складу та технологіі сиропу із продуктами бджільництва для вживання в дитячій практиці // Автореф. дис… канд. фармац. наук 15.00.01 – / Ірина Олексіївна Ткачук, УкрФА. – Х.: Б.в., 1997. – 25 с.
11. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с

## ТЕМА 7. МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Цель:** Ознакомиться с особенностями получения микрокапсул с различными по свойствам лекарственными веществами. Научиться подбирать оборудование, оценивать качество полученных микрокапсул, проводить упаковку и маркировку продукции, составлять технологические блок-схемы производства.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика процесса микрокапсулирования. Форма, размер и строение микрокапсул.
2. Характеристика оболочки микрокапсулы, ее разновидности.
3. Ассортимент и свойства вспомогательных веществ, используемых в производстве микрокапсул.
4. Характеристика физических методов микрокапсулирования. Аппаратурное оснащение процесса.
5. Химические методы получения микрокапсул. Аппаратурное оснащение процесса.
6. Преимущества и недостатки физико-химических методов микрокапсулирования. Аппаратурное оснащение процесса.
7. Стандартизация микрокапсул. Лекарственные формы микрокапсул (капсулы, таблетки, мази и т.д.).
8. Области возможного применения микрокапсул в медицине.
9. Перспективы развития технологии препаратов пролонгированного действия.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

*Микрокапсулирование* - технологический процесс покрытия небольших количеств твердых, жидких и газообразных веществ тонкой оболочкой пленкообразующего вещества различной природы.

В фармацевтической промышленности микрокапсулирование нашло широкое применение. С его помощью стабилизируют неустойчивые препараты (витамины, антибиотики, вакцины, сыворотки, ферменты), маскируют вкус и запах лекарственных веществ (касторовое масло, рыбий жир, экстракт алоэ, кофеин, хлорамфеникол, бензедрин), превращают жидкости в сыпучие продукты, регулируют скорость высвобождения или обеспечивают высвобождение биологически активного вещества в нужном участке ЖКТ, изолируют несовместимые вещества, улучшают сыпучесть, создают новые типы продуктов диагностического назначения.

Микрокапсулы представляют собой отдельные частицы сферической или округлой формы диаметром от 5 до 5000 мкм (чаще 100-500 мкм), покрытые тонкой оболочкой пленкообразующего материала различной природы. Частицы менее 1 мкм называются нанокапсулами и предназначаются для парентерального введения.

По структуре микрокапсула состоит из ядра или внутренней фазы и оболочки. Причем массовая доля ядра колеблется в пределах 15-99% и зависит от метода и условий получения (температуры, степени диспергирования, вязкости среды, наличия поверхностно-активных веществ), соотношения количеств материала оболочек и инкапсулируемого вещества и т.п. Внутренняя фаза может представлять собой индивидуальное вещество, смеси, дисперсии или растворы веществ. Оболочка микрокапсул (толщиной от 0,1 до 200 мкм) может быть однослойной или многослойной, эластичной или жесткой, с различной устойчивостью к воздействию воды, органических растворителей, жидкостей организма и т.д.

В настоящее время выделяют следующие основные типы микрокапсул:

1. С одной оболочкой.
2. С двойной или многослойной оболочкой. Если материал оболочки по каким-либо причинам не может быть нанесен непосредственно на капсулируемое вещество, то производят промежуточное микрокапсулирование этого вещества удобным методом в другой материал. Образующаяся оболочка имеет двухслойную структуру.
3. «Капсула в капсуле».
4. Эмульсия в микрокапсуле или микрокапсулы в жидкой среде в общей оболочке. При необходимости заключения веществ в общую оболочку возможно изготовление «капсул в капсуле», когда внутри наружной оболочки в среде одного из веществ помещена одна или несколько микрокапсул другого вещества.

В зависимости от назначения и свойств микрокапсулируемых веществ известны 3 варианта проницаемости оболочек микрокапсул:

- непроницаемая для ядра и окружающей среды;
- полупроницаемая;
- проницаемая для ядра.

Высвобождение лекарственных веществ из микрокапсул в значительной мере определяется не только выбранным материалом и проницаемостью оболочки, но и способом микрокапсулирования. Последние можно разделить на три основные группы: физические, физико-химические и химические.

К физическим методам относятся методы напыления в псевдоожиженном слое или в вакууме, экструзия, распыление, дражирование, диспергирование и др.

Физико-химические методы микрокапсулирования основаны на разделе фаз и включают диспергирование действующих веществ в растворе или расплаве пленкообразующего вещества. Их производство отличается простой аппаратурой, высокой производительностью, возможностью заключать в оболочку лекарственное вещество в любом агрегатном состоянии.

Химические методы капсулирования основаны на образовании защитных покрытий вокруг ядер микрокапсулируемого вещества в результате полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов.

Качество полученных микрокапсул оценивают по следующим

параметрам:

- органолептические показатели;
- фракционный состав;
- насыпная масса;
- сыпучесть;
- относительная плотность;
- скорость высвобождения содержимого микрокапсул;
- качественное и количественное содержание БАВ.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Для изготовления микрокапсул применяют разные методы. Укажите метод, который относится к физико-химическим:*
   A. Простая и сложная коацервация
   B. Метод диспергирования в системе жидкость – жидкость
   C. Межфазная поликонденсация
   D. Межфазная полимеризация
   E. Метод дражирования
2. *В цеху по производству твердых ГЛС выпускают разные лекарственные препараты. Какие из перечисленных относятся к микрокапсулам?*
   A. Мельчайшие частицы твердого, жидкого или газообразного вещества, покрытые оболочкой из полимерного или другого материала
   B. Твердая дозированная лекарственная форма, которую готовят путем наслоения лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы
   C. Лекарственная форма для внутреннего употребления, которую получают прессованием лекарственных веществ
   D. Лекарственная форма для внутреннего употребления с нерастворимым каркасом
   E. Гранулы, покрытые пленкой высокомолекулярных соединений
3. *На фармацевтическом предприятии выпускают микрокапсулы методом дражирования. Укажите аппаратуру, использующуюся при получении микрокапсул этим методом:*
   A. Дисмембратор
   B. Смеситель – гранулятор
   C. Фриабилятор
   D. Дражировочный котел
   E. Дезинтегратор
4. *При производстве микрокапсул применяют разные методы. Какие методы принадлежат к химическим?*
   A. Диспергирование
   B. Простая коацервация
   C. Полимеризация, поликонденсация
   D. Растворение
   E. Дражирование

5. *Фармацевтическое предприятие выпускает микрокапсулы, используя физические методы производства. Из предложенных методов выберите те, которые относятся к этой группе:*
   A. Метод дражирования, диспергирование в системе жидкость-жидкость, метод напыления в псевдоожиженном слое, центрифужное микрокапсулирование
   B. Метод деления фаз, электростатический, метод дражирования, метод диспергирования в системе жидкость-жидкость
   C. Метод межфазной полимеризации мономеров, межфазная поликонденсация мономеров, центрифужное микрокапсулирование
   D. Метод простой коацервации, метод двухкомплексных коацерватов, трехкомплексных коацерватов, межфазной полимеризации мономеров
   E. Центрифужное микрокапсулирование, метод простой коацервации, метод двухкомплексных коацерватов, трехкомплексных коацерватов, метод дражирования
6. *Методы получения микрокапсул можно разделить на три группы. Какой метод целесообразно использовать для того, чтобы поместить в оболочку лекарственное вещество в газообразном состоянии?*
   A. Коацервация
   B. Дражирование
   C. Распыление
   D. Диспергирование
   E. Полимеризация

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
3. Бабак В.Г. Коллоидная химия в технологии микрокапсулирования. - Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1991. - 171 с.
4. Грядунова Г.П., Лебеденко В.Я. Микрокапсулирование лекарственных препаратов. Учебное пособие. - М., 1976. – 150 с.
5. Солодовник В.Б. Микрокапсулирование. - М.: Химия, 1980. – 216 с.
6. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. трудов ГНЦЛС / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Харьков: ООО «Рирег», 1996. - 784 с.

## ТЕМА 8. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Цель:** Изучить основные характеристики, классификацию и строение липосом, основные принципы и методы их получения.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика липосом.
2. Строение липосом.
3. Классификация липосом.
4. Технологические принципы получения липосом.
5. Достоинства липосом как целенаправленной системы доставки лекарственных веществ.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Широкий интерес, проявляемый сегодня к нанобиотехнологическим продуктам в фармации, вполне объясним. Эти продукты обладают широким спектром действия и интенсивно используются для диагностики, профилактики и лечения заболеваний различной этиологии.

Создание искусственных мембран, таких, как липосомы, является одним из перспективных направлений современной нанобиотехнологии. Липосомальные препараты обладают рядом несомненных преимуществ:

- защищают клетки организма от токсического действия лекарственных средств;
- пролонгируют действие введенного в организм лекарственного средства;
- защищают лекарственные вещества от деградации;
- способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани;
- изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность;
- позволяют создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, увеличивая тем самым их биодоступность.

Липосомы являются разновидностью микрокапсулированных препаратов, обеспечивающих целенаправленную доставку лекарственных веществ в орган-мишень. Они легко проникают через клеточные мембраны и тем самым обеспечивают эффективный транспорт содержащихся в них лекарственных веществ внутрь клеток.

Вначале липосомы использовали только как модели биологических мембран. В дальнейшем было установлено, что их можно применять как микроконтейнеры, которые способны доставлять разнообразные лекарственные препараты в различные органы и ткани. В липосомы могут

быть заключены ферменты, гормоны, витамины, антибиотики, цитостатики, циклические нуклеотиды и т.д.

Липосомы представляют собой искусственно получаемые замкнутые сферические частицы, образованные, как правило, фосфолипидными слоями, в пространстве между которыми содержится сфера формирования (рис. 1).

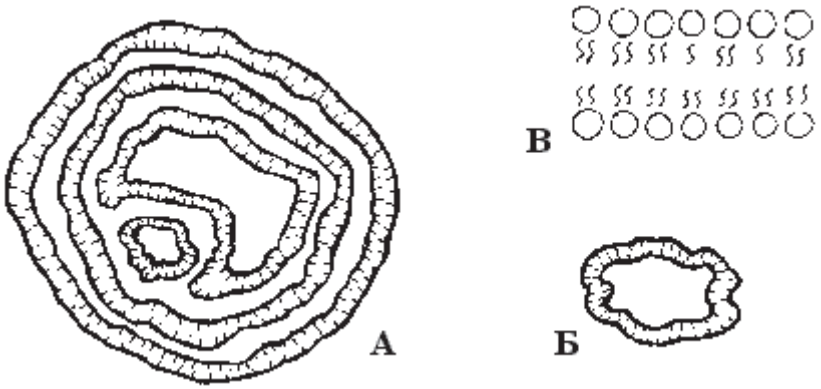



Рис. 1. Схема строения липосом
А – многослойная мембрана; Б – бимолекулярная липидная мембрана; В – бислойная мембрана.

В основе технологии получения липосом положено то, что сухие фосфолипиды при контакте с водой претерпевают ряд молекулярных перегруппировок, в результате чего образуются смектические мезофазы - последовательности концентрически замкнутых мембран, каждая из которых представляет непрерывный биомолекулярный липидный слой и отделена от другого слоя водной фазой. Полученный раствор может быть использован для изготовления жидких и мягких лекарственных форм (инъекции, эмульсии, мази, линименты, кремы и т.д.). Для получения липосом из растворов в сухом виде используют сублимацию. На основе полученных сухих липосом (в виде порошка) могут быть изготовлены такие твердые лекарственные формы, как таблетки, гранулы, капсулы, микрокапсулы.

В настоящее время липосомы превратились из предмета лабораторных исследований в перспективный объект практического использования. Сейчас можно получить стабильные, стандартные по размеру и стерильные липосомы, которые превращаются в порошок (путем лиофилизации) и при необходимости возвращаются в исходное состояние.

На рис. 2 представлена модель многослойной липосомы, где показано распределение водо- и жирорастворимых препаратов, инкапсулированных в липосоме.

Использование комплексов липосома–препарат имеет ряд преимуществ: липосомы позволяют доставлять в клетки вещества, которые в отсутствие липосом в них не проникают; присоединение к липосомам соответствующих антител может обеспечить доставку веществ в клетки-мишени; препарат,

Рис. 2. Модель многослойной липосомы с инкапсулированными водо- и жирорастворимыми препаратами.
1 - молекулы, растворимые в водном слое; 2 - молекулы, растворимые в липидном слое; 3 - молекулы, растворимые в водном слое с гидрофобными радикалами, проникающими в липидный слой.

инкапсулированный в липосомы, обеспечивает высокий терапевтический эффект (время действия увеличивается, при этом доза его может быть значительно снижена); липосомы могут эффективно использоваться как адъюванты, т.е. вещества, стимулирующие иммунологические реакции. Предполагают, что существует, по крайней мере, два пути проникновения липосом в клетку. Первый заключается в том, что вследствие эндоцитоза липосома захватывается клеткой и образуется вакуоль, которая сливается с лизосомами. Фосфолипазы лизосом гидролизуют фосфолипиды мембраны липосом, обеспечивая выход препарата в цитоплазму клетки. Если липосома состоит из нескольких липидных мембран, то постепенный гидролиз их обеспечивает медленное поступление препарата в клетку. Второй путь – когда липосомы сливаются с клеточной мембраной, при этом липидный компонент липосомы встраивается в мембрану клетки, а водорастворимый препарат проникает в цитоплазму. Таким образом, в обоих случаях вещество, инкапсулированное в липосоме, попадает в клетки несмотря на мембранный барьер.

Для введения липосом в организм могут быть использованы различные пути: внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, пероральный, внутритрахеальный, внутрисуставный и накожный.

Липосомы представляют собой удобную систему для доставки лекарственных веществ к макрофагам печени, селезенки, кожи и легких. В связи с этим открываются большие возможности использования липосомальных препаратов для лечения ряда инфекционных заболеваний, а также для активирования макрофагов при лечении рака. Липосомы, введенные

внутривенно, как правило, связываются с органами ретикулоэндотелиальной системы, главным образом, с печенью и селезенкой.

В экспериментах на животных показано, что при внутривенном, внутримышечном и внутрибрюшинном введении липосомы довольно быстро покидают кровяное русло, так как захватываются клетками системы макрофагов, в первую очередь клетками печени и селезенки. Другие органы и ткани поглощают некоторое количество введенных липосом, однако их доля невелика.

Можно получать также “пустые” липосомы и нагружать их лекарственными веществами непосредственно перед использованием.

Разработаны методы, позволяющие контролировать размер липосом и получать стандартные партии стерильных липосомальных препаратов.
Липосомы подразделяются на:

- мультиламелярные с диаметром 500-600 нм;
- моноламелярные с диаметром 200-1000 нм;
- малые моноламелярные с диаметром 25-50 нм;

Липосомы можно получать путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов. При испарении органического растворителя получаются моно- и олиноламелярные липосомы.

При обработке ультразвуком крупные частицы распадаются на маленькие, преимущественно двухслойные. В процессе набухания водорастворимые действующие вещества накапливаются между двумя слоями, в то время как жирорастворимые вещества локализуются в липидном слое липосом.

Путем озвучивания многослойных липосом ультразвуком можно получить однослойные липосомы.

Таким образом, в зависимости от используемых технологических приемов возможно получение многослойных или однослойных липосом.

Липосомы сохраняют интактность инкапсулированных в них лекарственных веществ, предохраняя их от связывания белками плазмы, разрушения ферментами, а также снижают возможность возникновения иммунных и других системных реакций организма на вводимые с липосомами вещества, так как последние не проникают через наружный липидный слой липосом в кровь. При этом действие лекарственных веществ, заключенных в липосомы, значительно пролонгируется вследствие медленного их высвобождения.

Использование липосомальных лекарственных препаратов позволяет снизить вероятность побочных реакций организма вследствие биологической инертности применяемых вспомогательных веществ, их биоразрушаемости, хорошей проникающей способности и органоспецифичности.

В настоящее время ведется поиск новых систем (подходов) направленного транспорта лекарственных веществ в организм с помощью липосом.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Липосомы обеспечивают:*

A. целенаправленную доставку лекарственных веществ в орган-мишень;
B. целенаправленную доставку вспомогательных веществ в орган-мишень;
C. термическую стабильность лекарственных веществ ;
D. устойчивость лекарственных веществ в органах-мишенях.

*2. Липосомы представляют собой:*

A. искусственно получаемые замкнутые сферические частицы;
B. спиралевидные замкнутые частицы;
C. альбумновые образования сферической структуры;
D. производные лизосомальных ферментов.

*3. Липосомы образованы:*

A. Фосфолипидными слоями;
B. Моносахаридами;
C. Триглицеридами;
D. Производнвми метилцеллюлозы.

*4. Превращение липосом в порошок происходит с помощью:*

A. Лиофильной сушки;
B. Микроволновой сушки;
C. Ультразвуковой сушки;
D. Вакуумирования.

*5. При обработке липосом ультразвуком происходит:*

A. Распад крупных частиц на более мелкие;
B. Закручивание липосом в спиралевидную структуру;
C. Денатурация белковой основы липосом;
D. Обезвоживание.

*6. Моно- и олиноламерярные липосомы получаются:*

A. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов и последющим испарением органического растворителя;
B. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов;
C. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов с последющим добавлением 75% этанола;
D. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов и последющим испарением водной фазы.

*7. Высвобождение инкапсулированных в липосомах лекарственных веществ происходит:*

A. Под влиянием липаз лизосом;
B. Под влиянием кислой среды желудка;
C. Под влиянием щелочной среды кишечника;
D. Под влиянием дегидрогеназ.

*8. Липосомы обеспечивают:*

A. Пролонгацию содержащихся в них веществ;

B. Максимальный единоразовый пик концентрации содержащихся в них веществ;
C. Абсолютную интактность к продолжительности действия содержащихся в них веществ;
D. Максимальное высвобождение содержащихся в них веществ в единицу времени.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1980. – 440 С.
2. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова Л.И. Богуславская, П.Д. Пашнев и др. Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Из-во УкрФА, 1999. – С.300-379.
3. Технология лекарственных форм: Учебник: В 2-х т. Том 2 / Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – С. 123-219.


## ТЕМА 9. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЛАСТЫРЕЙ МЕДИЦИНСКИХ

**Цель:** Ознакомится с особенностями производства пластырей и горчичников, а также технологиями их производства. Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готового продукта.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Классификация пластырей.
2. Свинцовые пластыри: состав, особенности технологии.
3. Кожные клеи: характеристика, классификация, основные особенности технологии производства.
4. Каучуковые пластыри: классификация, основные особенности технологии производства.
5. Вспомогательные вещества используемые в производстве пластырей.
6. Оценка качества пластырей?
7. Оборудование, используемое в производстве пластырей.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**Пластыри (emplastra)** – лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже, выпускающаяся в виде тонкого слоя пластырной массы, нанесенной на тканевую или бумажную основу, расфасованную в виде

плиток, палочек или цилиндров, а также разлитой во флаконы, помещенной в алюминиевые тубы или аэрозольные баллоны жидкости.

Среди существующих *классификаций* пластырей как лекарственной формы, наиболее значимыми являются классификация по агрегатному состоянию (твердые и жидкие), дисперсности систем (сплавы, растворы, суспензии, эмульсии, комбинированные системы), по составу пластырных масс (смоляно-восковые, каучуковые, свинцовые и жидкие), по медицинскому назначению и глубине терапевтического действия (эпидермические, эндерматические и диадерматические).

*Эпидерматические* пластыри, в большинстве случаев, не содержат лекарственных веществ; применяются в качестве перевязочного материала, в процессе применения такого пластыря прекращается транспирация, газо-, влаго- и теплообмен, в результате чего кожа размягчается, усиливается регионарное кровообращение, улучшаются процессы рассасывания различных инфильтратов.

*Эндерматические* пластыри обязательно содержат лекарственные вещества различного терапевтического действия (например, кератолитические, депилирующие, антисептические и др.) и применяются при заболеваниях кожных покровов на месте их наложения.

В состав *диадерматических* пластырей входят лекарственные вещества, проникающие через кожу и оказывающие воздействие на глубжележащие ткани или общее лечебное действие.

К *смоляно-восковым пластырям* относят пластырь мозольный (Emplastrum ad clavos pedum).

К *свинцовым пластырям* относятся пластырь свинцовый простой (Emplastrum Plumbi simplex), пластырь свинцовый сложный (Emplastrum Plumbi compositum), пластырь эпилиновый 4-ный % (Emplastrum Epilini 4 %) Пластырь ртутный (Emplastrum hydrargyri), пластырь акрихиновый (Emplastrum acrichini).

К группе *каучуковых пластырей* относятся лейкопластырь, лейкопластырь бактерицидный, пластырь перцовый, «Капсипласт», «Минифол», «Престовис», «Престопор», “Салипод”, пластырь «Феракрил», пластырь болеутоляющий, «Житонг», глазной пластырь, горчичники.

К *пластырям жидким* (кожные клеи) относят: Коллодий (Collodium), Коллодий эластичный (Collodium elasticum), Жидкость мозольная (Liquor ad clavos), Коллапласт (Collaplastum), Микропласт (Microplastum), Жидкость Новикова (Liquor Novicovi), Фуропласт (Furoplastum), Клей БФ-6, Клеол (Cleolum), Церигель (Cerigelum). Новинкой группы жидких пластырей являются гидроколлоидные пластыри (Adhesan» и др), которые не содержат ткани в своей основе и их лечебный эффект заключается в способности гидроколлоида к набуханию при контакте с жидкой средой. Особенностью гидроколлоидных пластырей является их способность поглощать экссудат раневой поверхности, превращаясь в гелеподобное вещество, при этом препятствуя пересыханию раны, что способствует быстрому ее заживлению без образования рубцов.

К пластырям также можно условно отнести гемостатические и ранозаживляющие препараты из тканей животных в виде пленок и губок.

В качестве *основ* пластырей используют сплавы парафина, вазелина, петролатума, жира со смолами (канифолью) и воском; мыло свинцовое, каучук, соли смоляных кислот (цинка резинат), полимерные материалы (этилцеллюлоза, сополимер винилпирролидона с винилацетатом, полиметакрилаты и акрилаты и др.).

*Антиоксиданты:* неозон Д, параоксидефиниламин, эджрайт и др.

*Пленкообразователи*: нитроцеллюлоза, природные и синтетические смолы (канифоль, перхлорвиниловая смола, формальдегидная смола и др.).

*Органические растворители*: эфир, этанол, ацетон, реже хлороформ, диметилформамид.

*Пластификаторы*: растительные масла (подсолнечное, касторовое), линетол, дибутилфталат, триацетин (глицерина триацетат), спирт цетиловый, ланолин, парафин жидкий.

Правильно подобранная комбинация перечисленных веществ должна придавать пластырям необходимые структурно-механические свойства и обеспечивать способность постепенно размягчаться, удерживаться на коже и оказывать терапевтическое действие.

В процессе изготовления пластырей вещества, входящие в их состав, обычно сначала расплавляют, а затем смешивают и процеживают. Нерастворимые вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок. Прибавляют их, как и летучие вещества, к расплавленной, процеженной и полуохлажденной пластырной массе при постоянном помешивании. Готовую смесь выливают в соответствующие формы или намазывают на ткань.

Пластыри упаковываются в вощаную, парафинированную, пергаментную бумагу, целлофан, флаконы, картонную или иную тару. Хранят их в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *На фармацевтическом предприятии изготовляют пластыри. Укажите, к какой группе пластырей относятся горчичники.*
   A. Каучуковые
   B. Свинцово-смоляные
   C. Свинцово-восковые
   D. Смоляно-восковые
   E. Жидкие
2. *При изготовлении свинцового пластыря смешивают в воде масло, жир свиной и свинца оксид и варят в медном котле. Какой процесс происходит в реакционной среде?*
   A. Окисление
   B. Коагуляция
   C. Омыление

D. Восстановление
E. Адсорбция

3. *Фармацевтическая промышленность производит разные виды пластырей. Укажите, как называется группа пластырей, которые предназначены для сближения краев ран и фиксации повязок.*
   A. Епидерматические
   B. Жидкие
   C. Диадерматические
   D. Мозольные
   E. Бактерицидные
4. *Фармацевтическая промышленность производит разные виды пластырей. Укажите, которые пластыри содержат лечебные вещества, проникающие через кожу и осуществляющие общее влияние на организм.*
   A. Жидкие
   B. Диадерматические
   C. Каучуковые
   D. Мозольные
   E. Бактерицидные
5. *На фармацевтическом предприятии изготовляют пластыри, используя клеепромазочную машину. Укажите, к какой группе относятся эти пластыри.*
   A. Каучуковые
   B. Смоляно-восковые
   C. Свинцово-смоляные
   D. Жидкие
   E. Свинцово-восковые
6. *Пластыри - лекарственная форма для наружного применения выпускаются в виде:*
   A. Твердой массы и в виде жидкостей
   B. Твердой массы
   C. Жидкой и мягкой
   D. Твердой массы и в виде геля
   E. В виде жидкостей
7. *Цех по производству мягких лекарственных форм выпускает разные виды пластырей. Какие из пластырей относятся к свинцовым?*
   A. Мозольный, лейкопластырь
   B. Эпилиновый, “Уреапласт”, простой свицовый
   C. Перечный, лейкопластырь бактерицидный
   D. Мозольный, перечный
   E. Перечный, “Уреапласт”
8. *Цех по производству мягких лекарственных форм изготовляет смоляно-восковые пластыри. Подберите основы для данного вида продукции:*
   A. Натуральный невулканизированный каучук с воском
   B. Синтетический вулканизированный каучук, воск
   C. Мыло свинцовое, воск

D. Сплавы парафина, вазелина, петролатума, жира со смолами и воском
E. Сплавы коллодия, фуропласта, клеола с воском

9. *Цех по производству мягких лекарственных форм изготовляет разные виды пластырей. Какие из перечисленных пластырей относятся к смоляно-восковым?*
   A. Мозольный лейкопластырь
   B. Лейкопластырь бактерицидный
   C. Перечный лейкопластырь
   D. Эпилиновый
   E. Коллапласт
10. *На фармацевтическом предприятии изготовляют пластыри, используя клеепромазывающую машину. Укажите, какие это пластыри:*
   A. Свинцово-восковые
   B. Смоляно-восковые
   C. Свинцово-смоляные
   D. Жидкие
   E. Каучуковые
11. *При изготовлении свинцового пластыря смешивают в воде масло, свиной жир и оксид свинца и варят в медном котле. Какой процесс происходит в это время в реакционной среде?*
   A. Омыление
   B. Коагуляция
   C. Окисление
   D. Возобновление
   E. Адсорбция

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопром; Под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: 000 «Puper», 1996. – 779 с.
4. Патент Российской федерации RU (11) 2180857 (13) C2. Пластырь пихтовый // А.М Чесалов.; А.А.Лобанова; Б.В Ларионов. – Опубл. 2002.03.27.
5. Патент Российской федерации RU (11) 2149617 (13) C1. Пластырь бактерицидный // К.А.Иванов; Е.И.Смагина; С.А.Кривошеев; А.А Бектемиров – Опубл. 2000.05.27 .

6. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с
7. Сазанова А. Такой прилипчивый // Провизор. - №14. – 2004. – С.22.

## ТЕМА 10. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ.

**Цель**: Изучить промышленную технологию производства суспензий и эмульсий, а также общие принципы подбора эмульгаторов и стабилизаторов с учетом их строения и физико-химических свойств. Ознакомится с устройством и принципом работы применяемой аппаратуры.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика эмульсий и суспензий.
2. Ассортимент эмульгаторов и стабилизаторов, используемых в заводском производстве, их классификация. Взаимосвязь между свойствами эмульгаторов и типом эмульсии.
3. Способы приготовления линиментов. Особенности введения лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами.
4. Технологическая схема производства линиментов. Контроль качества промежуточного и конечного продукта.
5. Использование ультразвука в процессе производства линиментов в заводских условиях. Кавитация. Озвученные эмульсии, суспензии.
6. Характеристика аппаратуры, используемой в промышленном производстве суспензий и эмульсий: диспергаторы, гомогенизаторы, турбинные распылители, коллоидные мельницы, магнитострикторы, пьезокварцевые генераторы, жидкостные свистки, РПА.
7. Эмульсии для парентерального питания. Значение. Состав. Способы производства. Контроль качества промежуточного и конечного продукта.
8. Хранение и отпуск эмульсий и суспензий.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Суспензии и эмульсии являются микрогетерогенными системами, состоящими из дисперсной фазы и дисперсионной среды.

В качестве дисперсной фазы в суспензиях выступает одно или несколько измельчённых порошкообразных веществ. Суспензии относятся к неустойчивым системам и со временем расслаиваются. Скорость седиментации (осаждения) частиц твёрдой фазы зависит от степени их дисперсности и ряда других факторов, что нашло отражение в законе Стокса. Если суспензия образована гидрофобными веществами, плохо

смачивающимися водой они (частицы дисперсной фазы), как правило, скапливаются в агрегаты, прилипающие к стенкам сосуда или всплывающие на поверхность, такое явление называется флокулляцией.

Различают два основных типа эмульсий - дисперсии масло в воде (м/в) и воды в масле (в/м). Кроме того, есть и множественные эмульсии, в каплях дисперсной фазы которых диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой.

Проблема физической стабильности является центральной в технологии эмульсий. Различается несколько видов неустойчивости эмульсий - термодинамическая, кинетическая и обращение (инверсия) фаз.

С целью повышения агрегативной и седиментационной устойчивости в суспензии и эмульсии вводят стабилизаторы - эмульгаторы и стабилизаторы-загустители, которые понижают межфазное поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз, образуют прочные защитные оболочки на поверхности частиц, повышая тем самым сродство и степень взаимодействия между ними, а также повышают вязкость дисперсионной среды, что также является одним из факторов стабильности этих систем.

Введение ПАВ позволяет ускорить резорбцию лекарств, они выполняют роль пластификаторов, улучшая структурно-механические свойства дисперсных систем. По способности стабилизировать эмульсии, их подразделяют на эмульгаторы первого (м/в) и второго (в/м) рода. По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: вещества с дифильным строением молекул, высокомолекулярные соединения, неорганические вещества.

Выбор вида и концентрации стабилизатора (эмульгатора) являются одним из важнейших вопросов в технологии суспензий и эмульсий. Для более обоснованного выбора эмульгатора для стабилизации эмульсий было предложено использовать величину ГЛБ (гидрофильно-липофильный баланс), которая служит критерием их оценки и классификации. Эта величина основана на количественном соотношении в молекуле ПАВ гидрофильной и липофильной частей.

Большое значение имеет также микробиологическая стабильность эмульсий и суспензий. Для предотвращения микробной порчи в их состав вводят консерванты - эфиры n-оксибензойной кислоты (нипагин, нипазол), органические кислоты (сорбиновая, бензойная, салициловая) органические спирты и их соли и др.

При приготовлении эмульсий и суспензий в заводских условиях находят применение все известные способы получения высокодисперсных систем:

1) смешения фаз;
2) размалывания в жидкой среде;
3) диспергирование твердой или жидкой фазы в дисперсионной среде с использованием РПА, ультразвуковых установок и т.д.

Выбор способа приготовления зависит от ожидаемой степени дисперсности лекарственных веществ и особенности исходных веществ, в том числе эмульгаторов.

*Смешение фаз.* Смешением фаз могут быть получены лишь линименты - смеси и легко образующиеся эмульсии (при этом используются планетарные и пропеллерные мешалки). При этом образуются грубо- и полидисперсные системы, для устойчивости которых часто необходима дополнительная гомогенизация. Более тонкодисперсные эмульсии и суспензии получают с помощью турбинных установок.

*Размалывание в жидкой среде*. Для приготовления суспензий и эмульсий, содержащих нерастворимые твёрдые вещества, применяются роторно-пульсационный аппарат и разных конструкций коллоидные мельницы.

Для гомогенизации эмульсий применяют также другие специальные приспособления, имеющие разное устройство.

Лучшие по всем показателям эмульсии и суспензии получают с использованием ультразвукового диспергирования с помощью механических и электромеханических излучателей.

*Оценка качества* готовой продукции при производстве суспензий, эмульсий и линиментов проводится путём оценки уровня требований, заложенных в НТД по содержанию действующих веществ и требований ДФУ к данной группе лекарственных форм.

При проведении *контроля качества промежуточного продукта* определяется степень дисперсности частиц твёрдой фазы в суспензиях и размер капель в эмульсиях.

При проведении *контроля готового продукта* регламентируется также показатель значения pH среды; скорость оседания частиц дисперсионной фазы суспензий (механическая стабильность); термостабильность и морозостойкость эмульсий (термическая стабильность), микробиологическая чистота - по методикам, приведённым в ДФУ.

Впервые требования по *микробиологической чистоте* нестерильных лекарственных препаратов, которые не стерилизуются в процессе производства и поэтому могут быть контаминированными микроорганизмами (таблетки, растворы, сиропы, суспензии, эмульсии, линименты, мази и др.) введены в ДФУ.

Испытание на микробиологическую чистоту включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определённых видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных препаратах.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Цех по производстве жидких лекарственных форм выпускает суспензии. Укажите способ производства суспензий:*

A Измельчение твердой фазы в жидкой среде
B Капельный метод
C Реперколяция
D Перколяция

E Мацерация

2. *Цех выпускает суспензии и эмульсии. Предложите оборудование для их ультразвукового измельчения:*
   A Жидкостный свисток, магнитострикционный излучатель
   B Дисмембратор, електроплазмолизатор импульсный
   C Дезинтегратор, жидкостный свисток
   D Роторно-пульсационный аппарат, дисмембратор
   E Смеситель центробежного действия с вращающимся корпусом
3. *На фармацевтическом предприятии планируется выпуск суспензий. Укажите аппаратуру, которую можно применить для одновременного диспергирования и гомогенизации гетерогенных систем.*
   A Роторно-пульсационный аппарат
   B Пропеллерные мешалки
   C Реактор-смеситель
   D Смеситель с лопастными мешалками
   E Дезинтегратор
4. *При использовании акустического перемешивания твердая фаза измельчается за счет:*
   A Електроплазмолиза
   B Явления кавитации
   C Электродиализа
   D Высоковольтных разрядов
   E Коагуляции

6. *Цех по производству суспензий и эмульсий осваивает выпуск новых препаратов. Предложите способы производства суспензий и эмульсий:*
   A. Смешивание фаз, размалывание в жидкой среде, ультразвуковое диспергирование
   B. Смешивание фаз, капельный метод, мацерация
   C. Ультразвуковое диспергирование, метод ЦАНДИ, реперколяция
   D. Размалывание в жидкой среде, метод погружения, перколяция
   E. Метод погружения
8. *Цех по производству суспензий и эмульсий осваивает выпуск новых препаратов. Предложите механизмы для получения суспензий и эмульсий путем размалывания в жидкой среде:*
   A. Дисковые гомогенизаторы
   B. Дисмембратор, электроплазмолизатор импульсный
   C. Дезинтегратор, жидкостный свисток
   D. Жидкостный свисток, дисмембратор
   E. Роторно-пульсационный аппарат, коллоидные мельницы
9. *Из предложенного оборудования выберите механизмы, используемые для получения эмульсий:*
   A. Скоростные мешалки, РПА, магнитострикционные и электрострикционные излучатели, электро-плазмолизатор импульсный
   B. Дисмембратор, дезинтегратор, электроплазмолизатор

C. Магнитострикционные и электрострикционные излучатели, дезинтегратор
D. Электроплазмолизатор импульсный, магнитострикционные излучатели
E. Электроплазмолизатор импульсный, дисмембратор, дезинтегратор, скоростные мешалки

*10. При изготовлении эмульсий на фармацевтическом предприятии используют аппарат, в котором под действием ультразвуковой кавитации жидкость перемешивается с такой силой, что наблюдается явление „холодного кипения" жидкости. Какой аппарат используют на предприятии?*

A. Магнитострикционный излучатель
B. Роторно-пульсационный аппарат
C. Дисковая мешалка
D. Турбинный распылитель
E. Вибро-кавитационная коллоидная мельница

*11. Какие из перечисленных масел относятся к минеральным?*

A. Перечное
B. Кукурузное
C. Арахисовое
D. Вазелиновое

*12. Какие из перечисленных вспомогательных веществ могут использоваться в качестве эмульгатора?*

A. Камедь
B. Хлорокрезол
C. Трагакант
D. Метилцеллюлоза 20 bp

*13. Выберите правильное соотношение масло:вода:эмульгатор для эмульсий содержащих жирные масла.*

A. 4:2:1
B. 3:2:1
C. 2:2:1
D. 1:2:1

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фарації: У 2 т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Жупанця. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – 850 с.
3. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
4. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.

5. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
6. Ф.Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Довідковий посібник – Львів, 1996. – 120 с.
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Shesky, Sain C. Owen – London-Chicago, 2006. – 980 с.

## Тема 11. ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

**Цель:** Изучить современные технологические подходы при получении систем направленного транспорта лекарств. Уметь рационально подбирать вспомогательные вещества для создания систем, проводить контроль качества промежуточного и готового продуктов.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Основные поколения лекарственных форм, требования к ним.
2. Проницаемость кожи. Системы чрезкожного введения лекарств.
3. Системы доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением.
4. Классификация систем направленной доставкой лекарств.
5. Типы ТТС.
6. Носители для систем направленного транспорта лекарств.
7. Категории ТТС.
8. Вспомогательные вещества использующиеся при создании систем направленной доставки лекарств.
9. Контроль качества ТТС.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Выбор лекарственной формы, пути ее введения в организм являются одной из самых важных задач современной фармакотерапии. На сегодня традиционные лекарственные средства уступают место новым препаратам, которые доставляют лекарственные вещества непосредственно к пораженному участку организма в точно регулируемом количестве. К ним относятся иммобилизованные препараты, пролонгирующие лекарственные средства, твердые дисперсные системы, терапевтические системы, а также формы целевого назначения: липосомы, лизосомотропные препараты.

**Для лекарственных форм нового поколения характерны:**

- непрерывная, длительная подача действующих веществ;
- возможность выбора скорости высвобождения веществ;
- попадание в организм минимального количества действующих веществ;
- лекарственные вещества изолированы от внутренней среды организма, что значительно снижает их побочные эффекты.

Среди лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения действующих веществ наибольшего внимания заслуживают трансдермальные терапевтические системы (ТТС) – дозированные лекарственные формы, которые высвобождают действующие вещества с запрограммированной скоростью через определенные промежутки времени.

Они предназначены для непрерывного введения лекарств в системный кровоток через неповрежденный кожный покров. Трансдермальные системы дают возможность заменить инъекции и тем самым устранить их потенциальную опасность и неудобство в применении.

Трансдермальная доставка лекарственных веществ имеет ряд преимуществ:

•Быстрота действия.

•Возможность избежания инактивации или снижения активности лекарственного вещества в результате метаболизма в желудке.

• Возможность немедленного прекращения лечения при развитии побочных реакций.

• Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови.

• Снижение частоты назначений за счет доставки необходимой дозы. препарата в течение длительного периода времени.

К действующим веществам, которые вводятся в организм посредством ТТС предъявляются следующие требования:

- хорошая проницаемость через кожу;
- высокая активность в небольших дозах;
- отсутствие раздражающего действия на кожу;
- отсутствие кумуляции в организме и привыкания при длительном применении.

На настоящее время на международном рынке существуют следующие категории ТТС:

1. Системы на основе полупроницаемых мембран (Тронсдерм-нитро - ТТС с нитроглицерином).
2. Полидисперсные системы на основе насыщенных лекарственными веществами адгезивов (Франдоль – система с изосорбит-динитратом).
3. Дисперсные системы на основе полимерных некогезийных матриц, которые обеспечивают заданную скорость диффузии (Нитродур-системы с нитроглицерином).
4. Полидисперсные системы (микрорезервуарные – система с нитроглицерином Нитродиск).

Если рассматривать существующие ТТС с точки зрения наличия или отсутствия дозирующей мембраны, которая обеспечивает наиболее точную систему для создания постоянного тока лекарственного вещества, то их можно разделить на следующие типы:

- резервуарные или мембранные (состоят из одного резервуара, высвобождают действующие вещества через мембрану) ;

- матричные (с равномерным распределением лекарственного средства и полимера);
- состоящие из многочисленных ячеек (сочетание первого и второго типов).

Мембранные системы состоят из резервуара, который содержит действующее вещество и полупроницаемой полимерной мембраны, которая имеет постоянную проницаемость по отношению к субстанции. Мембрана может быть как микропористой, так и монолитной. На поверхности мембраны расположен слой полимерного адгезива, который обеспечивает контакт с кожей. Высвобождение действующего вещества определяется его диффузией через мембрану.

Матричные системы, в отличие от мембранных, являются более простыми в конструктивном отношении. В таких системах действующее вещество растворено или суспендировано в матрице, которая состоит из геля или полимерной пленки, высвобождение регулируется диффузией активного вещества из материала матрицы.

Проведенные за последние годы биофармацевтические исследования показали, что вспомогательные вещества, которые входят в состав лекарственной формы, не только определяют ее свойства, но и в значительной степени влияют на процессы всасывания субстанций и их терапевтическую эффективность.

**Вспомогательные вещества, которые используются при создании систем направленной доставки:**

- разнообразные эфиры целлюлозы, позволяющие создать многослойные композиции с разной способностью полимерных слоев к деградации;
- смеси пропилцеллюлозы и этилцеллюлозы в разных соотношениях для микрокапсул;
- поли-L-лактиды с разной молекулярной массой для получения оральных микрополет;
- сополимеры молочной и гликолевой кислот для получения биодеградирующих пористых микросфер для парентерального введения;
- водорастворимые полимерные носители на основе N-(2-гидроксипропил) - метакриламида для выборочной доставки лекарственных веществ и т.д.

**Качество ТТС контролируется по следующим показателями:**

- внешний вид;
- площадь системы;
- скорость высвобождает действующих веществ из системы;
- величина адгезии системы;
- содержание лекарственных веществ в системе;
- толщина слоя или резервуара с действующим веществом, толщина мембраны, остаточная влажность и др.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Назовите типы ТТС:*
   A. Резервуарные или мембранные, матричные, комбинированные;
   B. Первого, второго, третьего поколений;
   C. Липосомы, наносферы, нанокапсулы.
2. *Определите общие показатели, по которым стандартизируют ТТС:*
   A. Внешний вид, площадь (геометрия системы), скорость высвобождения лекарственных веществ из системы, величина адгезии системы, содержание действующих веществ в системе;
   B. Внешний вид, размер частиц лекарственных веществ, величина адгезии системы;
   C. Вязкость действующих веществ, их количественное содержание в системе, внешний вид, площадь (геометрия системы).
3. *Укажите носители второго поколения для систем направленного транспорта:*
   A. а) липосомы, наносферы, нанокапсулы;
   B. б) микрокапсулы, микросферы;
   C. в) коллоидные носители с моноклональными антителами в качестве вектора;
   D. г) липосомы, капсулы твердые, мягкие.
4. *В качестве биодеструктивных полимеров можно использовать:*
   A. Желатин, коллаген, хитин, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, ПЭГ, ПВП;
   B. Коллаген, крахмал, магния стеарат;
   C. Карбополы, твин-80, лактозу.
5. *Выберите из перечисленных ниже лекарственных форм трансдермальные терапевтические системы:*
   A. Пластыри, кожные клеи, горчичники;
   B. Пластыри, настойки, горчичники;
   C. Экстракты, суппозитории, пластыри.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие „научно-экспертный фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопром; Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: «Рupeг», 1996. – 779 с.
4. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с.

5. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой.- М.: Медицина, 1991.

## ТЕМА 12. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Цель**: Изучить особенности производства лекарственных препаратов для использования в педиатрической практике, роль и основные особенности используемых вспомогательных веществ.

### ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Анатомо-физиологические особенности детского организма
2. Требования, предъявляемые к лекарственным препаратам для детей
3. Проблемы безопасности лекарственных форм для детей
4. Дозирование лекарственных форм для детей
5. Лекарственные формы и пути их введения
6. Твердые лекарственные формы для детей
7. Мягкие лекарственные формы для детей
8. Детские лекарственные средства для парентерального введения
9. Использование вспомогательных веществ при изготовлении детских лекарственных форм

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Проблема создания лекарственных препаратов для использования в педиатрической практике обусловлена физиологическими особенностями детского организма. Недостаточная развитость и функциональность детского организма требуют применения особых подходов к созданию лекарственных препаратов, основанных не только на принципе уменьшенных доз.

Препараты, разрешенные для приема детям, не должны содержать действующие вещества, которые влияют на рост и развитие тканей, снижают иммунитет, являются токсичными. Например, тетрациклины нарушают зубную эмаль у детей, влияют на рост костей; стрептомицин и гентамицин могут вызывать глухоту. Необходимо учитывать, что дозировка лекарственного средства должна соответствовать возрасту и массе тела ребенка.

Особые требования предъявляются к лекарственным формам для новорожденных и детей первого года жизни. Все лекарственные средства для новорожденных (для внутреннего и наружного применения, капли глазные, масла для обработки кожных покровов) должны быть стерильны. Растворы для внутреннего употребления изготавливаются в асептических условиях, массообъемным способом на дистиллированной

воде без добавления стабилизаторов или консервантов. Особые требования предъявляются к микробной чистоте лекарственных препаратов, так пероральные лекарственные препараты для детей первого года жизни должны содержать не более 50 грибов и бактерий суммарно в 1г или 1мл.

При использовании вспомогательных веществ, преимущество отдается натуральным продуктам, разрешенным к применению в медицинской практике. Причем содержание их в детских лекарственных формах должно быть минимальным.

Среди условий, влияющих на силу и характер действия лекарственных веществ, важное место занимают *пути их введения*, от которых, в свою очередь, зависит скорость поступления лекарственного вещества в организм и, следовательно, скорость возрастания концентрации его в крови и тканях.

Выбор лекарственной формы для детей, в первую очередь, зависит от возраста и состояния. Для детей дошкольного возраста применяются преимущественно жидкие лекарственные формы (сиропы, растворы, суспензии, эликсиры), растворимые таблетки, гранулы для последующего растворения, ректальные лекарственные формы. *Жидкие лекарственные формы* (растворы, настойки, экстракты, суспензии, эмульсии) наиболее полно отвечают требованиям, предъявляемым к детским лекарственным формам, что обусловлено равномерностью всасывания, распределения и выведения лекарственных веществ, простотой и безболезненностью их приёма, а также точностью дозировки. В настоящее время жидкие лекарственные формы выпускаются с улучшенным вкусом и запахом. Причем объем жидкости детских ЛФ на один прием не должен быть слишком большим, обычно это 2,5-10 мл.

При ограниченной стабильности композиций веществ водных растворов целесообразно прибегать к созданию упаковок «смешения», предусматривающих раздельное хранение лекарственного вещества (в одноразовом пакете из пленочного материала) и раствора корригента (во флаконе), смешиваемых перед применением, а также к разработке сухих лекарственных форм – порошков и гранул, к которым перед применением прибавляется вода.

Объем содержимого упаковки, по возможности, должен содержать число доз, достаточное для минимального курса лечения или части его в случае длительных заболеваний.

Для детей школьного возраста, кроме жидких лекарственных форм, возможно применение твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы в нескольких возрастных дозировках, уменьшенных размеров, обтекаемых форм и покрытых скользящими оболочками, облегчающими проглатывание.

Из *лекарственных форм с упруго-пластично-вязкой дисперсионной средой* (мази, линименты, пасты, суппозитории) наиболее предпочтительными, особенно для детей младших возрастных групп являются ректальные суппозитории, так как всасываемость лекарственных средств через слизистую оболочку прямой кишки достаточно высока. Преимуществом суппозиториев,

применяемых в педиатрии, является также быстрое наступление лечебного эффекта, уменьшение возможного побочного действия лекарства, особенно аллергических реакций.

Липофильные лекарственные средства являются идеальными средствами для ректального применения, так как они находятся в основном в неионизированной форме и легко проникают через клеточную мембрану.

Лекарственные формы для ректального введения должны разрабатываться в виде суппозиториев, ректальных мягких желатиновых капсул, микроклизм, ректальных мазей и др. Этот путь введения используют как для получения местного, так и системного эффекта.

Суппозитории и ректальные желатиновые капсулы для детей должны иметь уменьшенную конусообразную или торпедовидную форму, массу не более 1 - 1,5 г и несколько возрастных дозировок.

Недостатком данной группы лекарственных форм (мази, линименты, суппозитории) является их подверженность микробной контаминации, что делает сложной проблему обеспечения их стерильности.

Также используют *лекарственные средства для парентерального введения*. При этом лекарственные средства вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутрикожно, внутриартериально, субарахноидально, внутриполостно, ингаляционно, интраназально, трансдермально, путем введения в наружный слуховой проход, в конъюктивальный мешок, при помощи электрофореза.

Растворы для инъекций в ампулах и флаконах разрабатываются в нескольких возрастных дозировках, чтобы обеспечить удобство дозирования и сократить потери лекарства при отборе части дозы, что особенно важно для наркотических веществ.

*Ингаляционные лекарственные формы* в виде аэрозолей применяются только для детей старше 5 лет.

*Трансдермальный путь введения* лекарственных средств имеет преимущества перед пероральным и парентеральным, так как не зависит от pH желудочного содержимого, времени последнего приема пищи, возможностей метаболической активации. Дозированное, постоянное поступление препаратов через кожу исключает большие перепады концентраций, неизбежные при парентеральном пути введения.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Организм ребенка раннего детства характеризуется:*

A. А. Малой массой при большой поверхности тела;
B. Высокой проницаемостью мембран;
C. Временной недостаточностью ферментов;
D. Пониженной выделительной способностью почек и обезвреживающей функцией печени;
E. Незрелостью регуляторных механизмов.

*2. Ректальный путь введения лекарств у детей обеспечивает:*

A. Быстроту терапевтического действия;
B. Простоту и безболезненность применения;
C. Отсутствие неприятного вкуса и запаха лекарства;
D. Уменьшение или отсутствие аллергических реакция;
E. Уменьшение раздражающего действия на кожу и слизистые;
F. Абсолютную нетоксичность применяемых лекарств.

*3. В качестве корригирующих веществ для детских лекарств используют:*

A. Фруктовые сиропы;
B. Лимонную кислоту;
C. Глицирам;
D. Эссенции и эфирные масла;
E. Сахарозу;
F. Глицерин.

*4. Асептически (без стерилизации) для детей готовят растворы:*

A. Калия перманганата 5%;
B. Хлористоводородной кислоты 1%;
C. Перекиси водорода 3%;
D. Колларгола 2%;
E. Кальция лактата 3%;
F. Натрия сульфацила 30%.

*5. Учитывая легкую окисляемость аскорбиновой кислоты при приготовлении ее растворов для приема внутрь детям предусматривают:*

A. Использование свежепрокипяченной очищенной воды;
B. Введение стабилизаторов;
C. Заполнение флаконов раствором доверху;
D. Асептическое (без стерилизации) приготовление;
E. Стерилизацию растворов при температуре 120˚С;
F. Стерилизацию растворов при температуре 100˚С.

*6. Растворы для внутреннего применения новорожденным и грудным детям готовят:*

A. В асептических условиях;
B. Стерильными;
C. Без стерилизации;
D. Без применения консервантов и стабилизаторов;
E. С использованием очищенной или апирогенной воды;
F. Массообъемным способом.

*7. При контроле качества детских лекарств особое внимание обращают на:*

A. Содержащие ядовитые и наркотические вещества;
B. Применяемые для лечения глаз;
C. Применяемые в виде лечебных клизм;
D. Содержащие успокаивающие вещества;
E. Применяемые для лечения кожных покровов.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Спиридонов В.Н. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев // Фармаком. – 1992. - № 2. – С. 8-14.
3. Изучение влияния вспомогательных веществ на стабильность и активность противовоспалительных и антиаллергических средств для детей / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, П.И. Безрук, Е.И. Висленко и др. // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Х., 1982. – Ч. I. – С. 104-105.
4. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
5. Лекарственные препараты Украины / А.Н. Беловол, В.А. Георгиянц, О.М Гладченко и др.; Под ред. В.П.Черных и И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 511 с.
6. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
7. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та Мехіко-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник /За ред. І.М. Перцева./ Видання друге, перероблене та доповнене – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
8. Прохватило Е.И. Выбор корригентов вкуса для состава противопростудного, противокашлевого действия // Создание, исследование и применение новых лекарственных средств: Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов. – Х., 1991. – С. 6.


## ТЕМА 13. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ГЕРИАТРИИ

**Цель**: Изучить особенности производства лекарственных препаратов для использования в гериатрической практике, роль и основные особенности используемых вспомогательных веществ.

## ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Анатомо-физиологические особенности старческого организма.
2. Требования, предъявляемые к гериатрическим лекарственным препаратам.
3. Проблемы безопасности гериатрических лекарственных препаратов.
4. Особенности дозирования гериатрических лекарственных препаратов.

5. Вспомогательные вещества для создания гериатрических лекарственных препаратов.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Если в детском возрасте особенность действия лекарств связана в основном с недостаточной зрелостью детского организма, то в старческом возрасте это связано с фактором его старения, который представляет собой накопление неблагоприятных изменений в клетках, и тканях организма по мере увеличения его возраста. Причем различают два типа старения — физиологическое и патологическое или преждевременное. Процесс старения организма проявляется в виде функциональных нарушений молекул, клеток, органов, систем. Изменяются не только химический состав, но и количество многих биологических регуляторов (уменьшается биосинтез белка, содержание в тканях гормонов, витаминов, ферментов, аминокислот, катехоламинов, макроэргических соединений), снижается или извращается обмен веществ, возникают дистрофические процессы в клетках и тканях. Старение сопровождается изменениями как фармакокинетики, так и фармакодинамики лекарственных средств, которые происходят на разных уровнях: абсорбции в ЖКТ, печеночного метаболизма, биологического транспорта, экскреции, чувствительности и ответа рецепторов.

Процесс старения различно влияет на распределение лекарственных веществ в организме и связывание их с белками крови.

Изменение структуры клеточных мембран является предпосылкой нарушений мембранного транспорта лекарств в организме. Уменьшение местного кровотока и увеличение времени циркуляции крови у пожилых больных влияет на распределение лекарств в организме и на их выведение. При снижении сердечного выброса крови замедляется транспортировка лекарственных веществ к органам и тканям.

При старении уменьшается количество альбуминов, с которыми преимущественно связываются лекарственные вещества, и концентрация препарата, не связанного, свободного для диффузии, остается высокой. Поэтому старые и пожилые больные более восприимчивы к действию лекарств и подвержены развитию лекарственной интоксикации, что усугубляется при применении нескольких препаратов одновременно. Например, это часто приводит к передозировке бутадионом, дифенином, промедолом.

С возрастом меняются метаболизм и выведение лекарств, ослабляется активность ферментных систем, понижается их секреция, снижается моторика желудка и кишечника, что способствует увеличению времени их нахождения в организме и продолжительности действия.

При старении снижается обезвреживающая функция печени, а снижение печеночного метаболизма способствует развитию лекарственной интоксикации.

Лекарственные вещества выводятся преимущественно почками, функциональная активность которых с возрастом заметно понижается (в

среднем на 30-50% уменьшается выведение лекарств). Уменьшение почечного кровотока, снижение скорости клубочковой фильтрации и активной секреции способствуют передозировке, увеличению продолжительности действия лекарственных веществ, увеличению количества побочных эффектов.

При старении происходит изменение чувствительности к лекарственным средствам и ответной реакции организма. В настоящее время не существует единого показателя, характеризующего возрастные изменения реакций стареющего организма на те или иные вещества. Замечено, что в глубокой старости повышение чувствительности к ряду веществ сменяется ее снижением.

Поэтому у больных пожилого и старческого возраста увеличение дозы вводимых веществ (особенно сердечных гликозидов, нитроглицерина, симпатомиметиков и др.) не всегда дает лечебный эффект и относительно легко вызывает противоположные по характеру реакции.

В пожилом и старческом возрасте комбинированная лекарственная терапия проводится в условиях повышенного риска, так как граница между активной и опасной зонами действия лекарств с возрастом значительно суживается. Частота нежелательных реакций возрастает по мере увеличения одновременно применяемых препаратов. Особенно тяжело переносятся ударные дозы препаратов, а потенцирование лекарств алкоголем может привести к трагическим последствиям.

Искажению специфического действия лекарств способствуют патологические состояния и сопутствующие заболевания (атеросклероз, дистрофия и т.д.).

В пожилом и старческом возрасте избегают приема большого количества одновременно назначаемых лекарств, поскольку появляется опасность взаимодействия не только между субстанциями и тканями или биологическими жидкостями организма, но и возможны фармакокинетические взаимодействия, которые протекают на разных этапах всасывания, транспорта, метаболизма и выделения лекарств. Особенно опасно взаимодействие лекарств в процессе связывания их белками плазмы. Препараты, имеющие большое сродство к белкам, вытесняют другие препараты из альбуминовых комплексов. Это приводит к увеличению их концентрации в крови, а значит, и к усилению фармакологического эффекта, что обусловливает отравление организма.

Для стариков так же, как и для детей, большое значение имеет выбор оптимального пути введения и вида лекарственной формы.

*Внутривенное* введение лекарств часто осложняется возникновением флебитов или затруднено из-за возрастных изменений вен.

*Внутримышечное* введение многих лекарств, например, антибиотиков часто вызывает аллергические реакции, кровоизлияния и болезненность. Поэтому инъекционный способ введения может использоваться только в случае невозможности оказания помощи другими способами.

*Пероральный* прием лекарств является наиболее распространенным, однако при этом необходимо учитывать нарушение процесс всасывания в

пищеварительном аппарате, происходящее вследствие явлений застоя, снижения кислотности и хронической патологии органов пищеварения.

Перспективен *ректальный* путь введения, который обеспечивает высокую всасываемость препаратов (в два раза быстрее всасываются, по сравнению с пероральным приемом, изониазид, натрия салицилат, фурагин, фуразолидон). Перспективной лекарственной формой в гериатрии являются желатиновые ректальные капсулы.

Заслуживает внимания *использование аэрозолей,* особенно для лечения бронхиальной астмы. В виде аэрозолей применяются сердечные гликозиды, трипсин, химотрипсин, глюкокортикоидные препараты. Такое их введение позволяет уменьшить дозировку, а значит, и нежелательные реакции. В последние годы все другие способы вытесняет направленная доставка лекарств к органам мишеням, которая позволяет значительно снизить дозировку и уменьшить риск развития лекарственной интоксикации и побочных действий. Особенно предпочтительна адресная доставка при лечении тяжелых, онкологических, генетических заболеваний и паразитарных инфекций.

Дозирование лекарственных веществ в гериатрии осуществляется строго индивидуально с учетом чувствительности, их индивидуальной переносимости, степени старения всего организма, отдельных его систем, а также сопутствующей патологии.

Учитывая, что при старении замедляется метаболизм лекарств и удлиняется время периода их полувыведения, дозы лекарственных веществ снижают на 30-50%, а также удлиняют интервалы между их введением в организм.

В гериатрической практике приему лекарств уделяется особое внимание, поскольку люди пожилого и особенно старческого возраста забывают принять лекарство или по забывчивости принимают повторно, что небезопасно.

Во избежание лекарственной интоксикации люди пожилого возраста должны употреблять достаточное количество жидкости для запивания лекарства. Эффективность перорального приема лекарств зависит от многих факторов, в том числе от времени приема лекарства, от характера жидкости для его запивания, состояния пищеварительного тракта и состава пищи, психического состояния больного.

Дли предотвращения ошибок в приеме и дозировании лекарств помимо представления исчерпывающей информации о правилах приема и дозирования, используются пиктограммы — цветные предупреждающие рисунки для информации больных об особенностях приема или хранения лекарства. Для обеспечения точного приема нескольких лекарственных препаратов в различные часы дня в течение недели используется диспенсер «Дозет R», который заряжается раз в неделю самим больным или медперсоналом. В США применяются упаковки лекарств, снабженные звуковым устройством. Рационально использование для лиц старшего

возраста одноразовой упаковки лекарств в блистерах, склянках с делениями, отдельных упаковок порошков в перфорированных лентах и т.д.

*Подбор вспомогательных веществ при разработке гериатрических* лекарств производится с учетом не только их влияния на терапевтический эффект, но и возможности обеспечения щадящего действия лекарства на ткани организма и предупреждения развития нежелательных побочных явлений, например, использование в качестве наполнителя пастеризованного сухого казеина и порошка декстрана в таблетках, содержащих макро- и микроэлементы (K, Ca, Cu, Mn, Zn, Co). Декстран за счет обволакивающего и частично адсорбирующего действия уменьшает раздражающее действие металлов на слизистые, а образовавшиеся казеинаты металлов легче всасываются и не оказывают нежелательного действия на пищеварительный аппарат.

При инъекционном введении лекарств, особенно антибиотиков с высоким содержанием ионов натрия (карбенициллин), не рекомендуется использовать в качестве растворителя изотонический раствор натрия хлорида, поскольку возможно нарушение электролитного баланса.

При приготовлении мазей для пожилых больных желательно использовать эмульсионные или коллагеновые мазевые основы, так как ланолин-вазелиновые основы могут вызвать раздражение кожи.

Лекарственные препараты, используемые в гериатрической практике, делятся на геропротекторы и препараты широкого ассортимента, наиболее часто применяемые для лечения больных пожилого и старческого возраста. Для профилактики и ослабления возникших явлений преждевременного старения используются геропротекторы, в состав которых входит физиологический комплекс биологически активных веществ: витаминов, аминокислот, макро- и микроэлементов.

Кроме того, витамины и минеральные вещества сами являются активными биорегуляторами и необходимы для регуляции функциональной деятельности центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, выделительной и пищеварительной систем.

Среди геропротекторов наиболее часто используют декамевит, квадевит , ундевит, ампевит, глютаминат калия.

В гериатрической практике с успехом применяются адаптогенные препараты**,** повышающие сопротивляемость организма к болезненным факторам. Это препараты растительного и животного происхождения (женьшеня, корня элеутерококка, заманихи, левзеи сафлоровидной, аралии маньчжурской).

*Анаболические препараты* (неробол, метиландростендиол, феноболин, ретаболил), усиливающие синтез белка организме.

Представляют интерес комбинированные препараты, включающие помимо комплекса витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, экстракты женьшеня и других растений.

Заслуживает внимания использование регуляторных пептидов (цитомединов), которые содержатся в нервной, кишечной, иммунной и других тканях и осуществляют межклеточную сигнализацию

В гериатрической практике следует иметь в виду, что лекарства не только лечат, но и могут быть причиной тяжёлых нарушений функций стареющего организма. В ряде случаев вреда от применения лекарств больше, чем пользы, поскольку побочные эффекты у пожилых развиваются во много раз чаще, чём у молодых, и нередко носят непредсказуемый характер. Например, наблюдаются легочные осложнения после применения антикоагулянтов, нитрофуранов, салицилатов, индометацина, изониазида, ПАСКа, эргокальциферола масляных капель в нос и т.д. Побочные эффекты наблюдаются часто при назначении антикоагулянтов, сульфаниламидов, снотворных, сердечных гликозидов, психотропных средств, кортикостероидов.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Особенности действия лекарств в старческом организме обусловлены:*

A. Ухудшением процессов их всасывания;
B. Нарушением распределения препарата в тканях и органах;
C. Ослаблением активности ферментных систем, принимающих участие в Метаболизме лекарств;
D. Нарушением обезвреживающей функции печени и выделительной функции почек;
E. Понижением обмена веществ.

*2. Старческим больным необходимо уменьшать в 2 раза начальные дозы:*

A. Сердечных гликозидов;
B. Седативных;
C. Гипотензивных;
D. Нейролептических;
E. Снотворных;
F. Мочегонных средств;
G. Антибиотиков.

*3. Гериатрическими препаратами (геропротекторами) являются:*

A. "Декамевит";
B. "Ревит";
C. "Ундевит";
D. "Квадевит".

*4. Путь введения и вид лекарственной формы влияют на:*

A. Силу действия;
B. Характер действия;
C. Точность дозирования;
D. Стабильность препарата;
E. Эмоциональное состояние.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА


1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
3. Лекарственные препараты Украины / А.Н. Беловол, В.А. Георгиянц, О.М Гладченко и др.; Под ред. В.П.Черных и И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 511 с.
4. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
5. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та Мехіко-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник /За ред. І.М. Перцева./ Видання друге, перероблене та доповнене – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.