

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для самостійної роботи фармацевтів (провізорів)  
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації  
за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація»)

II частина

Запоріжжя  
2023

**УДК 615.014(075.8)**  
**C51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від « » 2023 р.)*

**Автори:**

*Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна*

**Рецензенти:**

***Віталій Валентинович Гладішев*** - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

***Ткаченко Наталя Олександрівна*** - доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

**Смойловська Г. П.**

C 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для самостійної роботи фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація»). Ч. II / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. – 80 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для самостійної роботи фармацевтів (провізорів) зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація»)** складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить матеріали з технологічних та біофармацевтичних аспектів виготовлення алопатичних лікарських засобів, у тому числі парентеральних, очних препаратів та екстракційних засобів аптечного і промислового виробництва.

**УДК 615.014(075.8)**

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

©Запорізький державний медичний університет, 2023.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	4
Перелік скорочень .....	6
Тема самостійної роботи 11. Лікарські засоби для парентерального застосування. ....	7
Тема самостійної роботи 12. Очні лікарські засоби .....	23
Тема самостійної роботи 13. Екстракційні лікарські засоби, що виготовляються в аптеках .....	35
Тема самостійної роботи 14. Екстракційні лікарські засоби промислового виробництва.....	46
Тема самостійної роботи 15. Відмінності технології гомеопатичних і алопатичних ліків.....	71

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для самостійної роботи на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації фармацевтів (провізорів) за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація») II частина розроблено згідно з робочою інтегрованою програмою підготовки та робочим навчальним планом передатестаційних циклів зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») та робочою програмою «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у фармацевтів є систематизація знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, що сприяє удосконаленню професійних знань, умінь та навичок; пошук науково обґрунтованих та технологічно обґрунтованих, технологічно досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 64 години, з них аудиторних – 24 год., самостійна робота – 40 год.

Тематичний план самостійної роботи з дисципліни «Фармацевтична технологія» включає наступні теми:

1. Аналіз ринку лікарських засобів України.
2. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків
3. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських засобів в Україні
4. Нові технології у фармацевтичному виробництві та лікарські засоби нового покоління.
5. Лікарські засоби нового покоління. Нанотехнології у фармації.
6. Біофармацевтична концепція виробництва лікарських засобів та їх біодоступність

7. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування
8. Раціональне застосування лікарських засобів у похилому віці
9. Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: оромукозні лікарські засоби
10. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском.
11. Лікарські засоби для парентерального застосування
12. Очні лікарські засоби.
13. Екстракційні лікарські засоби, що виготовляються в аптеках
14. Екстракційні лікарські засоби промислового виробництва
15. Відмінності в технології гомеопатичних і алопатичних ліків
16. Поняття про комплексні гомеопатичні та антигомотоксичні препарати
17. Дієтичні добавки та спеціальні харчові продукти.
18. Лікувальні косметичні засоби
19. Гігієнічні засоби та вироби медичного призначення. Лікарські засоби у ветеринарній фармації
20. Фармацевтична інформація

Посібник містить 5 тематичних розділів, винесених на самостійне вивчення. У структурі кожного розділу виділені тема, цілі та мотивація вивчення, питання для самоконтролю та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми, а також наводиться наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

## Перелік скорочень

GMP	–	Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice);
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	–	біологічно активна речовина;
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія;
ВМС	–	високомолекулярні сполуки;
ДФУ	–	Державна Фармакопея України;
ЕДТА	–	етилендіамінтетраоцтова кислота
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;
ЛР	–	лікарська речовина;
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МКЛ	–	м'яка контактна лінза;
МОЗ (МОЗУ)	–	Міністерство охорони здоров'я України;
ПЕГ	–	поліетиленгліколь;
ППК	–	паспорт письмового контролю;
УФ	–	ультрафіолетовий.

## **Тема самостійної роботи 11. Лікарські засоби для парентерального застосування.**

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** створити системне уявлення про особливості виробництва лікарських засобів для парентерального застосування відповідно до вимог належних практик. Узагальнити та поглибити знання про діючі та допоміжні речовини, що використовуються в виробництві парентеральних препаратів, та технологічний процес парентеральних ЛЗ.

### **Питання для самопідготовки**

1. Особливості виробництва лікарських засобів для парентерального застосування: умови виробництва. Вимоги належних практик.
2. Особливості виробництва лікарських засобів для парентерального застосування: діючі та допоміжні речовини.
3. Особливості виготовлення парентеральних лікарських засобів: технологічний процес.

### **Інформаційний матеріал**

***Особливості виробництва лікарських засобів для парентерального застосування: умови виробництва. Вимоги належних практик***

В Україні виготовлення парентеральних ЛЗ здійснюється за чітко встановленими методиками, що відповідають принципам GMP, ліцензії на виробництво і реєстраційному досьє, які їх стосуються та виключають ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю.

Виробництво стерильних лікарських засобів в умовах фармацевтичного виробництва регламентується Настановою [«Лікарські засоби. Належна виробнича практика»](#) (Додаток 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів»), вимогами ДФУ та іншими нормативними документами. Виробництво

парентеральних ЛЗ в умовах аптеки регламентується Настановою [СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»](#) та Наказом МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р [«Про затвердження Правил виробництва \(виготовлення\) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»](#).

ДФУ 2.0 висуває до готових парентеральних лікарських засобів високі вимоги: стерильність, стабільність, апірогенність, відсутність механічних домішок. Через це важливим є забезпечення якості виробництва стерильної продукції, кваліфікації і виробничої дисципліни персоналу. Виробництво парентеральних розчинів вимагає високого рівня організації технологічного процесу, суворої регламентації окремих стадій і неухильного їх дотримання.

Вимоги монографії ДФУ 2.0 «Лікарські засоби для парентерального застосування» не обов'язкові для лікарських засобів, виготовлених з крові людини, імунобіологічних або радіофармацевтичних лікарських засобів.

Стерильну продукцію, згідно з вимогами GMP, виробляють у чистих зонах, доступ у які персоналу і надходження обладнання і матеріалів здійснюється через повітряні шлюзи. Клас чистоти приміщень для виконання виробничої операції суворо регламентований. Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири класи стерильних приміщень (рис. 11.1).

При проектуванні фармпідприємств іноді передбачається додаткова контрольована **зона чистоти К** – виробничі приміщення, навколишня зона візуального контролю і пакування продукції, матеріальний шлюз у зону D, карантинні і складські приміщення зберігання сировини, матеріалів, первинного пакування і напівпродуктів з контролюванням і фіксацією.

Виготовлення розчинів для парентерального застосування проводять у виробничих приміщеннях класу чистоти С або А/В з дотриманням правил асептики. Переважна більшість продукції, що підлягає кінцевій стерилізації виробляється та дозуються у приміщеннях з класом чистоти С. Якщо є ризик контамінації продукції з навколишнього середовища (повільне дозування, широкогорлі контейнери тощо), наповнення здійснюється у зоні класу А.



Рис. 11.1. Стерильні зони та приклади операцій, що у них проводяться [джерело: власна розробка]

Виготовлення продукції, яка під час технологічного процесу підлягає стерилізуючій фільтрації, здійснюють у навколишньому середовищі класу С. Якщо фільтрація не проводиться, підготовка матеріалів і виготовлення продукції здійснюються в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

Передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів із продукцією, наприклад, ліофілізованою, до завершення процесу закупорювання необхідно здійснювати у зоні класу А або в герметичних передатних боксах у навколишньому середовищі класу В.

В умовах аптеки кімнати асептичного блоку мають бути максимально ізольованими від інших приміщень та раціонально пов'язаними між собою. Доступ до асептичного блоку повинен мати тільки персонал з відповідною кваліфікацією та повноваженнями.

Виготовлення стерильних або асептичних ЛЗ в аптеках здійснюють за рецептом лікаря чи на вимогу ЛПЗ за загальними інструкціями, в умовах фармацевтичного виробництва – за встановленими методиками, які відповідають принципам належної виробничої практики, ліцензії на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

***Особливості виробництва лікарських засобів для парентерального застосування: діючі та допоміжні речовини***

Усі вихідні і допоміжні речовини, що використовуються у виробництві парентеральних засобів, повинні бути дозволені до медичного застосування, відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ, монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. До ряду субстанцій можуть висуватися додаткові вимоги (табл. 11.1)

Таблиця 11.1

**Перелік лікарських речовин, до яких висуваються додаткові вимоги при виготовленні парентеральних лікарських засобів**

Препарат	Вимоги
Глюкоза	Має бути вільна від пірогенних речовин
Гексаметилентетрамін	Відсутність амінів, солей амонію, параформу
Еуфілін	10% розчин повинен бути прозорим; вміст етилендіаміну має становити 18-22%, теофіліну — 75-82%
Желатин медичний	10% розчин повинен бути апірогенним і не перевищувати еталон каламутності № 3
Кофеїн-бензоат натрію	Відсутність органічних домішок перевіряють за реакцією з концентрованою кислотою сірчаною; 20% розчин повинен бути прозорим і безбарвним при нагріванні на водяній бані протягом 30 хв
Магнію сульфат	Відсутність домішок марганцю
Мезатон	Для ін'єкцій використовують препарат не пізніше 2 міс після його виготовлення
Метиленовий синій	1% розчин повинен мати рН не нижче 3,9
Натрію бензоат	Домішки солей заліза не повинні перевищувати 0,0075%
Натрію гідрокарбонат	5% розчин повинен бути прозорим і безбарвним до і після стерилізації
Натрію цитрат	Розчин для ін'єкцій 10% має рН 7,8-8,3 (у розчину натрію гідроксиду 5% рН 4,7-5,0)
Сечовина	Для ін'єкцій потрібен препарат спеціального очищення, стерильний та ліофілізований («сечовина для ін'єкцій»). До кожної упаковки сечовини додається флакон з розчином глюкози 10%. Розчин сечовини для внутрішньовенних вливань у концентрації 30% готують безпосередньо перед введенням на 10% розчині глюкози. При зберіганні розчин сечовини розкладається і може зумовлювати гемоліз
Тіаміну бромід	6% розчин повинен бути прозорим і безбарвним
Тіаміну хлорид	Вміст препарату повинен бути не менше 99%
Фетанол	Для ін'єкцій використати не пізніше 6 міс після виготовлення (термін придатності — 3 роки)

До магнію сульфату, кальцію хлориду, натрію кофеїн-бензоату, еуфіліну, натрію цитрату і гідроксиду, натрію гідрокарбонату та деяких інших речовин

висуваються підвищені вимоги до чистоти – не нижче, ніж «для ін'єкцій». Від субстанцій глюкози та желатину вимагається мікробіологічна чистота тому, що вони є добрим поживним середовищем для мікроорганізмів. Субстанції, що не відповідають вимогам гатунку «для ін'єкцій» піддають спеціальному очищенню.

Для виготовлення парентеральних ЛЗ використовують водні та неводні **розчинники** – воду для ін'єкцій, ізотонічні розчини деяких лікарських речовин, олії, спирти, етери, змішані розчинники та ін. Неводні розчинники мають бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість, температура їх кипіння не повинна перевищувати 100°C, замерзання +5°C. Рослинні олії-розчинники парентеральних ЛЗ повинні бути отримані методом холодного пресування та простерилізовані при 120°C 2 год.

Найпоширенішим розчинником для парентеральних ЛЗ є вода для ін'єкцій. Неводні розчинники застосовують для парентеральних форм гормонів, жиророзчинних вітамінів, антибіотиків, камфори, барбітуратів тощо. Поширенішими розчинниками є рослинні олії – персикова, маслинова, мигдалева, соняшникова, соєва та ін. Також вони є основним компонентом емульсій для парентерального живлення. Рослинні олії попередньо піддаються стерилізації, до якісних показників можуть висуватися додаткові вимоги.

Як розчинники та співрозчинники широко використовують одно- і багатоатомні спирти: етанол, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколі, сорбіт і маніт. Етанол у концентрації 2-30% застосовують як співрозчинник і консервант. При виготовленні розчину дигітоксину для ін'єкцій застосовують спирт етиловий 50%. Гліцерин використовують у сумішах з водою і етанолом як співрозчинник у концентрації до 30%. До 10% гліцерину містять розчини целаніду, віпраксину, мезатону, фетанолу, дибазолу. Пропіленгліколь є розчинником для сульфаніламідів, барбітуратів, вітамінів А і D та ін та пролонгатором. Розчини, що містять до 50% пропіленгліколю, використовують для внутрішньовенних, понад 50% – для внутрішньом'язових ін'єкцій. Поліетиленоксиди застосовуються для виготовлення розчинів для внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій у концентрації до 70%. Серед етерів і естерів широко використовуються

бензилбензоат (20-30% у розчинах прогестерону, оксипрогесерону, тестостерону пропіонату), глікофуrol, ізопропілміристат, етилолеат.

Також для виготовлення парентеральних ЛЗ застосовують допоміжні речовини, що забезпечують ізотонічність відносно крові, антимікробні властивості, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню.

**Ізотонічність** – важлива характеристика парентеральних ЛЗ, особливо таких, що вводяться у великих об'ємах. Ізотонування здійснюється за допомогою натрію хлориду, натрію сульфату, глюкози. Кількість ізотонуючої речовини розраховується одним з відомих методів (за законами Вант-Гоффа та Рауля або за рівнянням Менделєєва-Клапейрона, з використанням ізотонічних еквівалентів за натрію хлоридом тощо). Для забезпечення ізотонічності парентеральних емульсій використовуються вуглеводні добавки (гліцерин, ксиліт, сорбіт).

Лікарські речовини можуть змінювати свої властивості під час виготовлення чи зберігання через перебіг фізичних, хімічних або біологічних процесів у препаратах. Стабільність залежить від температури зберігання, освітленості, складу навколишньої атмосфери, допоміжних речовин, способу приготування. Для забезпечення незмінності якостей ЛП протягом терміну зберігання використовують фізичні та хімічні методи стабілізації (рис. 11.2, 11.3).

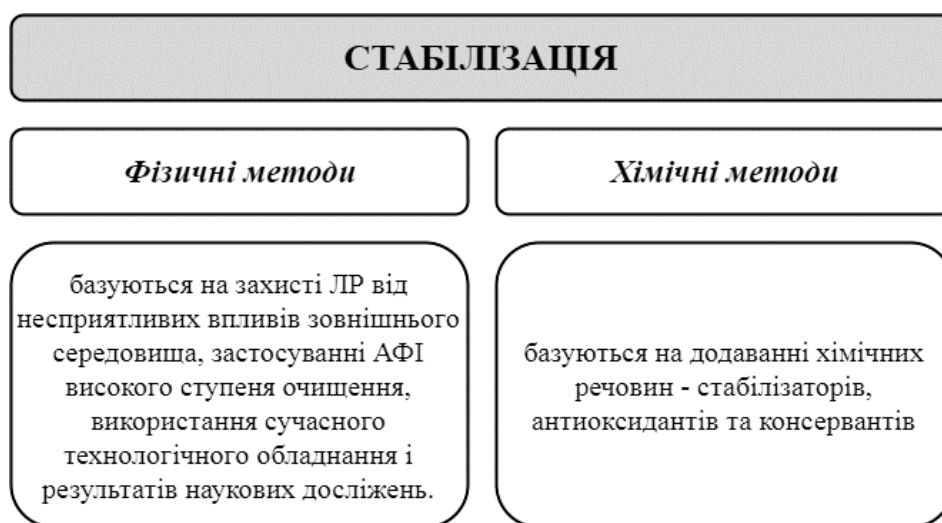


Рис. 11.2. Стабілізація лікарських засобів [джерело: власна розробка]

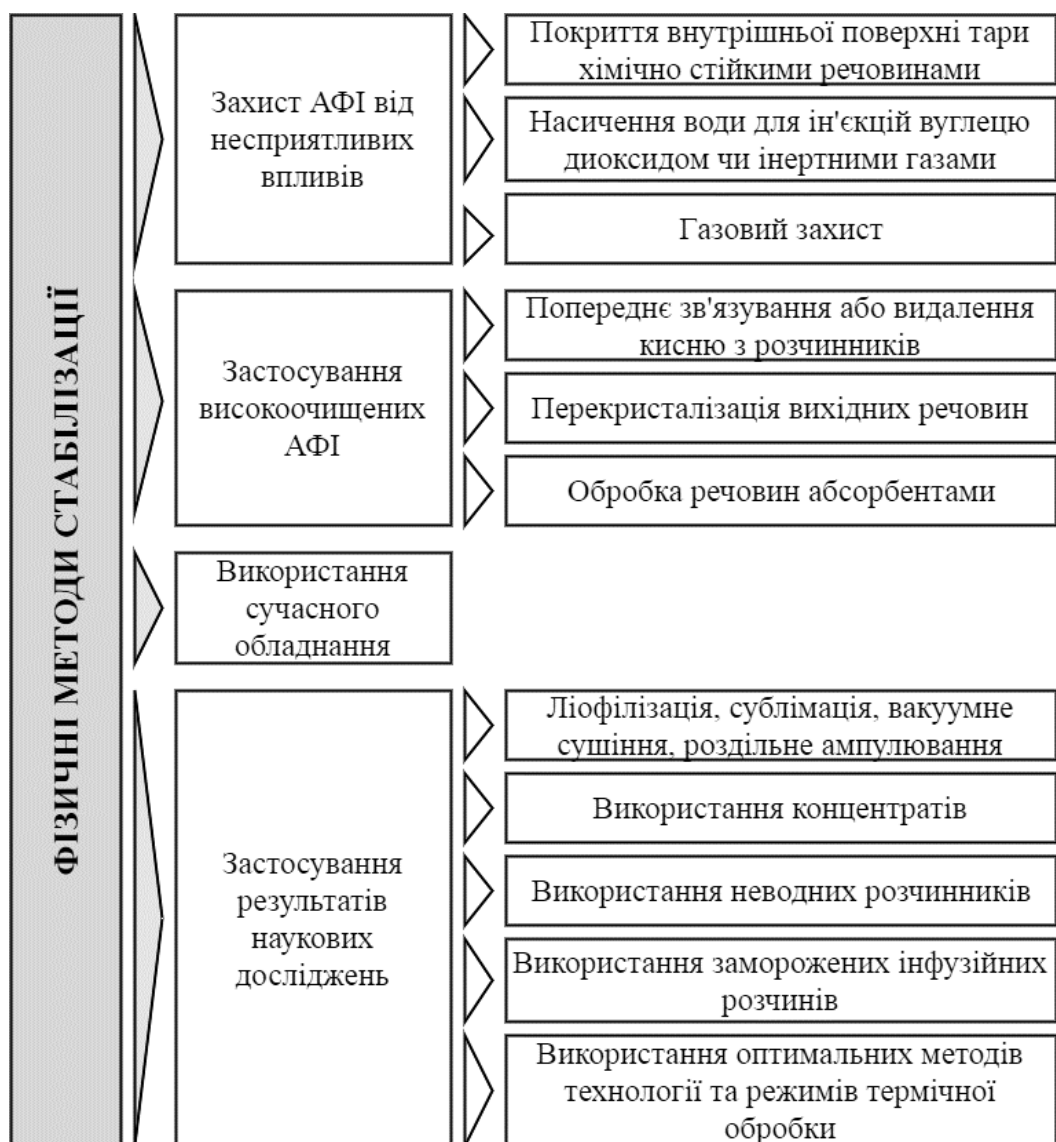


Рис. 11.3. Фізичні методи стабілізації [джерело: власна розробка]

**Стабілізатори** (рис. 11.4) – велика група різних за природою речовин, які:

- обумовлюють консистенцію та стійкість різних видів дисперсних фармацевтичних систем (розчинів, суспензій, емульсій), у тому числі підвищують розчинність АФІ;
- підвищують стійкість хімічних сполук різної природи, у тому числі створюючи належні значення рН та попереджуючі окисно-відновні процеси;
- забезпечують стійкість препаратів до мікробної контамінації.

Вибір стабілізаторів залежить від природи ЛР та характеру процесів, що відбуваються у розчині. Найменування стабілізатора та його кількість регламентують чинні нормативні документи та офіційні прописи.

Стабілізатори можуть бути визначені дослідженнями в установленому законодавством порядку і зазначені в технологічній інструкції на пропис.



Рис. 11.4. Класифікація стабілізаторів [джерело: власна розробка]

Розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами, та розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами потребують стабілізації через гідроліз солей та омилення складних ефірів. Їх стабілізують відповідно додаванням розчину кислоти хлористоводневої 0,1 моль/л або розчину 0,1 моль/л натрій гідроксиду або натрію гідрокарбонату. За необхідності оптимальні значення рН розчинів підтримуються також за допомогою буферних розчинів, додаванням ПАР тощо. Застосування буферних розчинів у виробництві ЛЗ обмежене через можливість небажаних хімічних взаємодій.

Кислота хлористоводнева (0,1 моль/л) використовується як стабілізатор для солей алкалоїдів (атропіну сульфат, стрихніну нітрат, скополамін і скополаміну гідробромід тощо), синтетичних азотистих основ (новокаїн, дибазол та ін.) та інших сполук, які мають складноефірні, амідні, лактонні угруповання. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей і концентрації речовини. Так, у випадку приготування розчину новокаїну 2%, 5% і 10 % додається відповідно 4, 6 і 8 мл 0,1 М кислоти хлористоводневої на 1 л розчину.

Стабілізації натрію гідроксидом (натрію гідрокарбонатом) вимагають натрію нітрат, натрію нітрит, натрію тіосульфат, натрію кофеїн-бензоат тощо. Стабільні розчини натрію нітрату одержують додаванням 2 мл, а кофеїн-бензоату натрію – 4 мл розчину натрію гідроксиду (0,1 моль/л) на 1 л. Також натрію гідроксидом (0,1 моль/л) стабілізують розчини глікозидів наперстянки. Для одержання стабільного розчину натрію тіосульфату додають 20 г натрію гідрокарбонату на 1 л розчину.

Буферні розчини застосовують для стабілізації серцевих глікозидів – дезацетилолантазиду С, дигітоксину, ацетилдігосину.

Для стабілізації легкоокиснюваних речовин використовують **антиоксиданти** (рис. 11.5) – ЕДТА, трилон Б, тетацін-кальцій. Для стабілізації олійних розчинів, що легко окислюються, додають жиророзчинні антиоксиданти: бутилокситолуен, бутилоксіанізол,  $\alpha$ -токоферол, пропілгалат, кверцетин. Олійні розчини гормональних препаратів стабілізують додаванням розчину бензилбензоату.

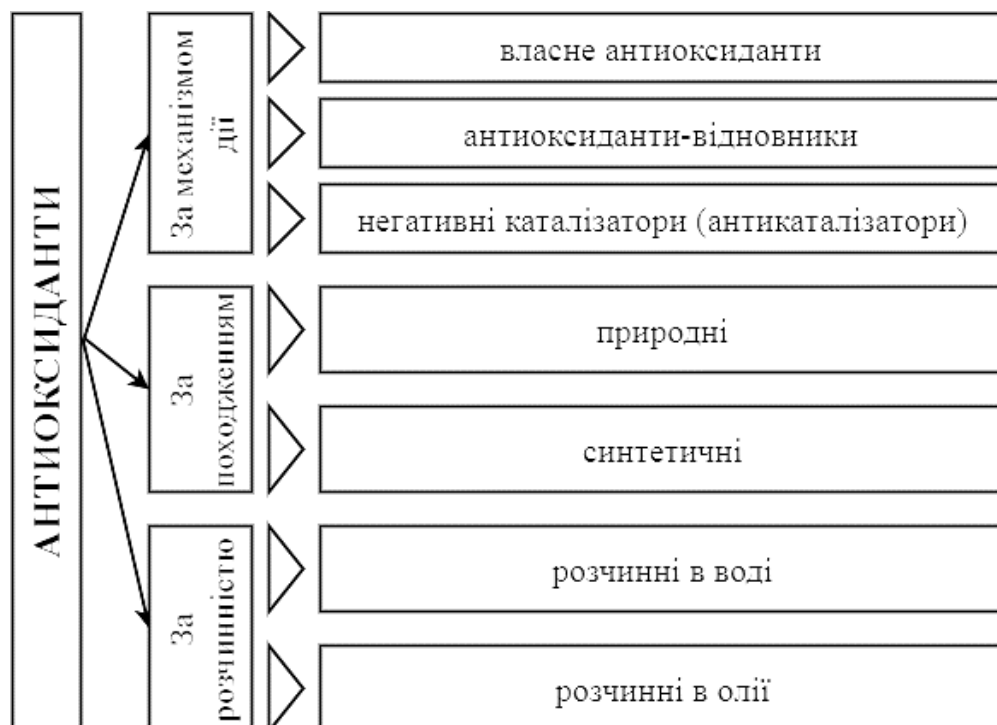


Рис. 11.5. Класифікація антиоксидантів [джерело: власна розробка]

За допомогою унітіолу (0,2%) стабілізують розчини тіаміну броміду 3% і 6%, тіаміну хлориду 2,5% і 5%. Трилоном Б стабілізують розчини салюзиду розчинного 5% і кислоти ліпоєвої 0,5%.

Для попередження окиснення можуть використовуватися технологічні прийоми: зменшення кисню у розчиннику та середовищі, додавання ВМС та антимікробних консервантів, усунення дії світла та температури, використання оптимальної технології (наприклад, роздільне ампулювання). У парентеральні емульсії часто вводять токоферолі і метіонін, які поліпшують утилізацію жиру та виконують роль антиоксидантів.

Стабілізація розчинів для ін'єкцій нерідко здійснюється введенням кількох стабілізаторів (комплексний метод) – декількох антиоксидантів, речовини, що забезпечує рН та антиоксиданту, антиоксиданту і консерванту тощо. Кількома антиоксидантами стабілізують розчин дипразину; антиоксидантом і регулятором рН стабілізують розчини індигокарміну та сульфацил-натрію для ін'єкцій. Розчин вікасолу для ін'єкцій стабілізують додаванням антиоксиданту натрію бісульфіту або натрію метабісульфіту та кислоти хлористоводневої 0,1 М.

Для захисту ЛЗ від дії мікроорганізмів використовують **консерванти** (рис. 11.6). Згідно ДФУ 2.0, антимікробні консерванти не застосовують, якщо об'єм, що вводять в одноразові дозі, перевищує 15 мл, якщо немає інших обґрунтувань; лікарські засоби, призначення для введення шляхом, за яким за медичних підстав не припустиме застосування антимікробних консервантів (внутрішньоцистернальне, епідуральне, інтратекальне введення, інтра- та ретробульбарні ін'єкції).

До емульсій для парентерального застосування входять **емульгатори**, які добираються залежно від складу емульсії і концентрації нейтральних ліпідів. Звичайно застосовують фракціоновані фосфоліпіди рослинного і тваринного походження – з яєчного жовтка, мозку великої рогатої худоби, соняшнику, сої. Фосфоліпіди у складі парентеральних емульсій можуть також виконувати функцію енергетичних фосфоровмісних сполук.



Рис. 11.6. Класифікація консервантів [джерело: власна розробка]

Як стабілізатори використовують також неіоногенні ПАР (блок-кополімери пропілен- і етиленоксиду, естери поліоксіетилену і сорбітану), похідні кислоти холевої, вищих жирних кислот або їх солей, амінокислот, ВМС (альбумін, декстран тощо). Іноді парентеральні емульсії стабілізують введенням ПАР, що утворюють ліпосомальні структури.

***Особливості виготовлення парентеральних лікарських засобів: технологічний процес***

До парентеральних ЛЗ відносять широкий спектр лікарських форм з різними технологіями виготовлення. Приготування парентеральних розчинів складається з декількох стадій (рис. 11.7).

В умовах аптеки проведенню підготовчих робіт передують аналіз рецептурного пропису, а перед приготуванням розчину здійснюється розрахунок кількості АФІ. Розчини готують масо-об'ємним методом.



Рис. 11.7. Схема приготування парентеральних розчинів [джерело: власна розробка]

Залежно від властивостей лікарських речовин, можуть бути необхідні ізотонування, стабілізація, введення консервантів тощо. Якщо густина розчинника значно відрізняється від густини води, використовують масовий метод. У деяких випадках, наприклад, розчину глюкози, увесь цикл виробництва здійснюється з мінімальним розривом між окремими стадіями процесу, зі здійсненням постадійного контролю.

Незалежно від природи діючої речовини, невеликі об'єми парентеральних ЛЗ, що виготовляють в аптеках, фільтрують лише через скляні фільтри для запобігання адсорбції фільтрувальним матеріалом. Також через скляні фільтри фільтрують розчини солей алкалоїдів, окисників, ферментів, барвних речовин (апоморфіну гідрохлориду, адреналіну гідрохлориду, натрію бензоату, кофеїн-бензоату натрію, натрію саліцилату тощо).

Стерилізація – один з ключових моментів виготовлення парентеральних ЛЗ. Правила GMP передбачають використання термічної стерилізації (вологий жар, сухий жар, рис. 11.8-11.9), стерилізації опроміненням, стерилізації оксидом етилену та стерилізуючої фільтрації. Дозволяються інші методи, якщо вони відповідають реєстраційному досьє, ліцензії на виробництво і є валідованими.

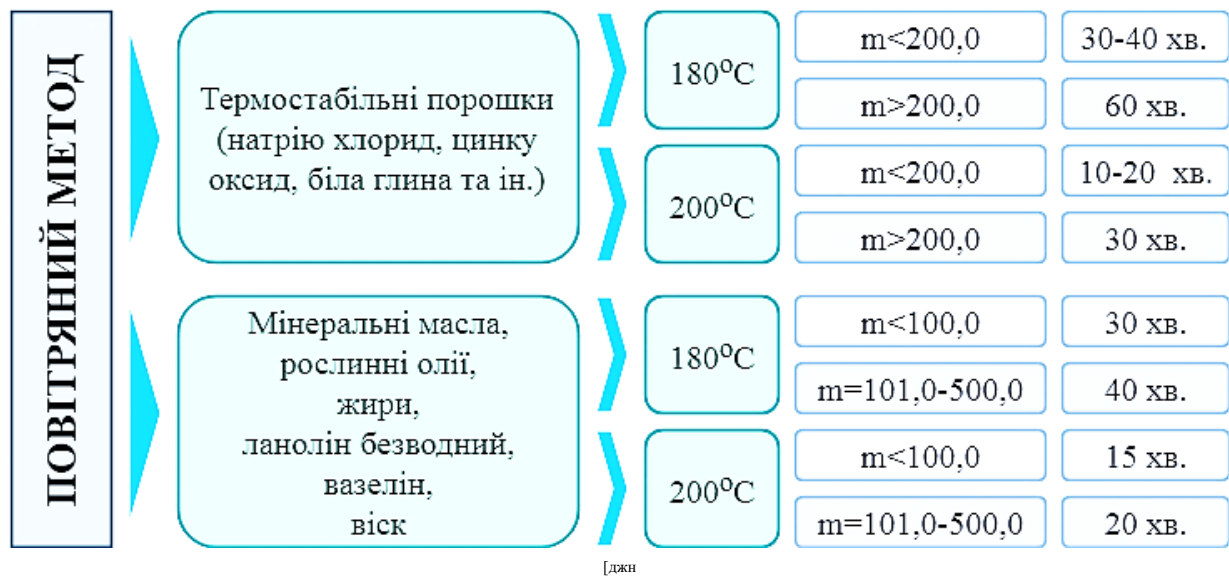


Рис. 11.8. Основні параметри повітряної стерилізації [джерело: власна розробка]



Рис. 11.9. Основні параметри стерилізації водяною парою під тиском [джерело: власна розробка]

Через негативний вплив температури на стабільність ЛЗ, суспензії для парентерального застосування рекомендовано виготовляти зі стерильних порошків визначеного ступеню дисперсності безпосередньо перед введенням.

Олійні розчини дозволяється стерилізувати при 110°C 30 хв., якщо немає інших вказівок. Розчини камфори, дезоксикортикостерону ацетату, тестостерону пропіонату стерилізують у автоклаві при 100°C 1 годину.

Розчини термолабільних лікарських речовин – барбамілу, адреналіну гідрохлориду, еуфіліну, аміназину, антибіотики, ферменти, гормони та ін. – не можуть бути піддані термічній стерилізації. При виробництві таких ЛП важливим є дотримання умов асептики. Сировина, розчинники, матеріали, первинна тара мають бути простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна бути мінімальною. Нестійкі сполуки, наприклад, еуфілін, вимагають особливих заходів підчас приготування (рис. 11.10).

**Еуфілін розчин для ін'єкцій**

субстанція "для ін'єкцій"	
субстанція з підвищеним вмістом етилендіаміну (18-22 %)	
вода для ін'єкцій, вільна від CO <sub>2</sub>	
без стабілізатора	
в асептичних умовах	
газовий захист (розливають і запаюють в струмені азоту)	

Рис. 11.10. Особливості приготування розчину еуфіліну [джерело: власна розробка]

Настанова з GMP рекомендує ЛЗ, які не можна стерилізувати в первинному пакуванні, фільтрувати через стерильний фільтр із порами до 0,22 мкм або через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми. Перед фасуванням може бути доцільною друга фільтрація. Метод стерилізуючої фільтрації (рис. 11.11), – ультрафільтрація, - слугує для видалення пірогенів.

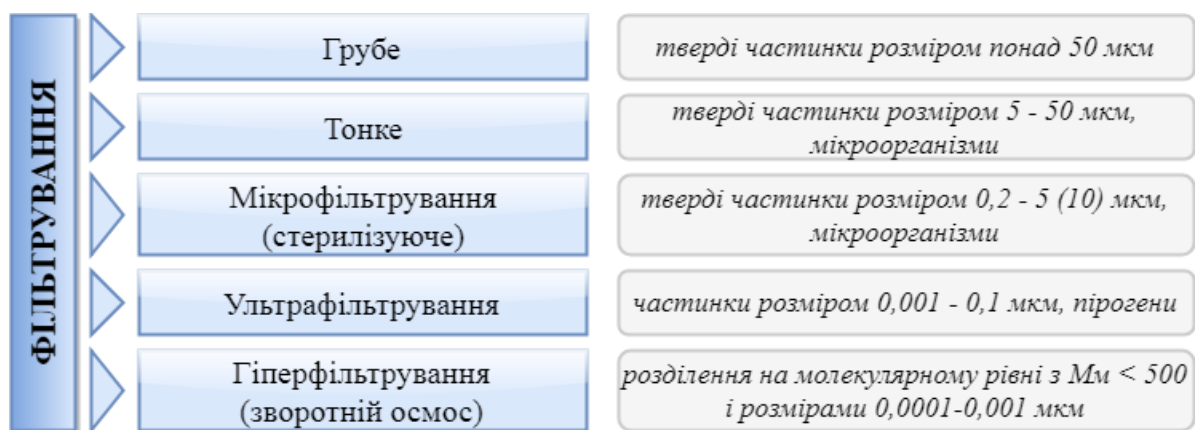


Рис. 11.11. Види фільтрування [джерело: власна розробка]

Перед стерилізацією контейнери маркують написом або штампуванням на кришці чи іншими методами. Стерилізацію розчинів здійснюють не пізніше 3 год. від початку, а розчинів глюкози - одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних ЛЗ не допускається.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.

5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
7. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
8. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

#### ***Основна***

9. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. - 486 с.
10. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.
11. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

#### ***Додаткова***

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

## **Тема самостійної роботи 12. Очні лікарські засоби**

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** сформувати знання про класифікацію очних лікарських засобів та сучасні лікарські форми, що застосовуються для лікування очей, основні положення щодо виготовлення їх в умовах аптечних закладів.

### **Питання для самопідготовки**

1. Класифікація очних лікарських засобів.
2. Виготовлення очних лікарських засобів в умовах аптек.
3. Тверді очні ЛФ: ламелі, очні плівки, контактні лінзи.
4. Інші очні лікарські форми.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Класифікація очних лікарських засобів***

Сьогодні вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних країн, Державна фармакопея України не роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парентеральними препаратами. Ті й інші повинні бути максимально звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей (рис. 12.1) мають бути: стерильні, стабільні, ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точну дозу (دوزи) ЛР, не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію. Офтальмологічні засоби повинні також бути зручні в застосуванні.

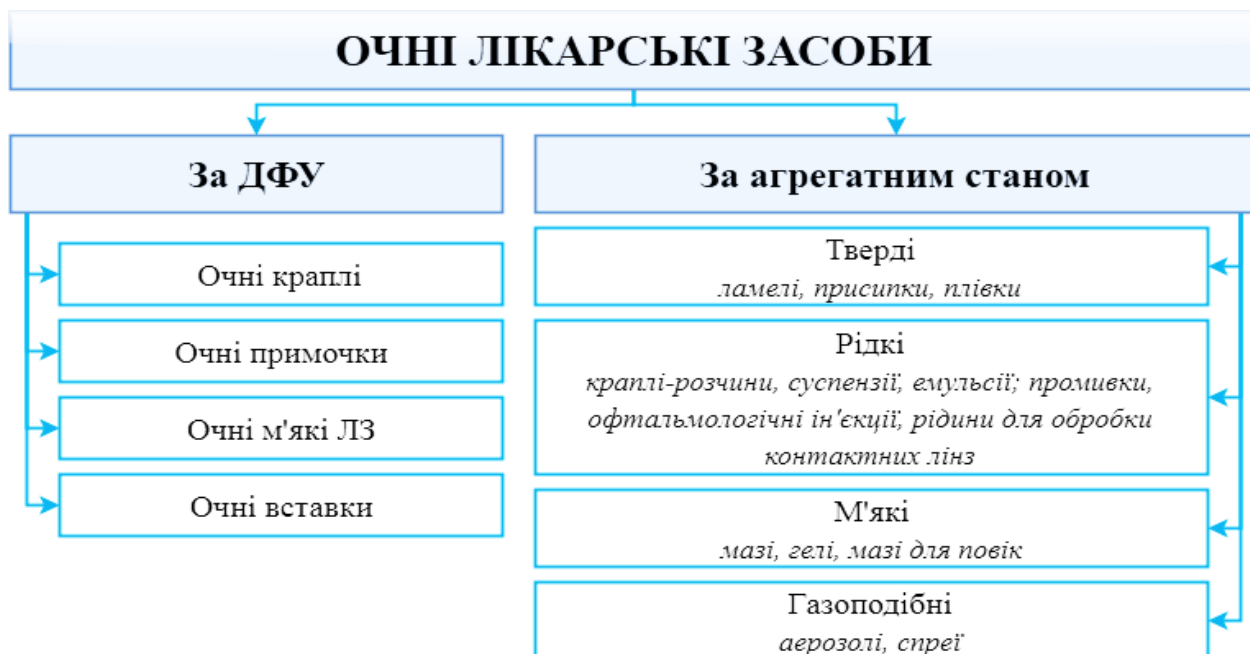


Рис. 12.1. Класифікація очних лікарських засобів [джерело: власна розробка]

### ***Виготовлення очних лікарських засобів в умовах аптек***

Технологія екстемпоральних очних лікарських засобів (крапель, примочок, мазей, кремів, гелів) повинна забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів. Порядок розчинення, суспендування, емульгування, змішування, стабілізування, ізотонування, стерилізація мають забезпечувати рівномірний розподіл лікарських речовин у дисперсійному середовищі та їх стабільність.

#### ***Очні краплі. Очні примочки***

1. Очні краплі, а також концентровані розчини, що застосовують для їх виготовлення, виготовляють в асептичних умовах з подальшою стерилізацією. Спосіб і режим стерилізації мають бути наведені в чинних нормативних документах.

2. Розчини лікарських речовин, які не витримують теплової стерилізації (протаргол, коларгол, лідаза, хімопсин, трипсин, пеніцилін та ін.) або режими стерилізації яких не розроблені, виготовляють в асептичних умовах без подальшої стерилізації.

3. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації, стерилізують без додавання стабілізаторів. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації в присутності стабілізаторів, стерилізують після додавання стабілізаторів. Стабілізатор та його кількість зазначені в чинних нормативних документах.

4. Очні краплі та примочки можуть містити консерванти, буферні розчини, пролонгатори за вказівкою лікаря у рецепті або при зазначенні їх у чинних нормативних документах.

5. Консерванти додають перед стерилізацією розчину. У зв'язку з низькою розчинністю, ніпагін та ніпазол розчиняють у гарячій воді очищеній при температурі 30-90°C та енергійному збовтуванні. При збовтуванні цетилпіридинію хлориду утворюється рясна піна, тому його обережно розчиняють у воді при температурі близько 50°C.

6. Очні краплі повинні бути ізотонічні сльозній рідині людини і відповідати осмотичному тиску розчинів натрію хлориду концентрації  $0,9 \pm 0,2\%$ . В окремих випадках допускається застосування гіпертонічних чи гіпотонічних розчинів, про що має бути зазначено у рецепті. Очні краплі не ізотонують у тому разі, якщо прописані колоїдні лікарські речовини (коларгол, протаргол). Ізотонування очних крапель натрію хлоридом, натрію сульфатом і натрію нітратом проводять без вказівки лікаря, а борною кислотою й іншими речовинами – лише за вказівкою лікаря у рецепті.

7. В очних краплях і примочках як розчинник використовують воду очищену, яка відповідає вимогам монографії ДФУ «Вода очищена в контейнерах». Для виготовлення крапель і примочок, які не підлягають стерилізації, використовують воду очищену стерильну або воду для ін'єкцій.

8. Очні краплі виготовляють масооб'ємним способом.

9. При розрахунку кількості лікарських речовин, що містять кристалізаційну воду, враховують її кількість. Розрахунки виконують за формулою:  $X = a \times 100 / (100 - b)$ , де  $a$  - кількість речовини за прописом,  $b$  - фактична вологість субстанції.

10. Технологія очних крапель і примочок включає технологічні стадії розчинення та змішування (за необхідності – стабілізування, ізотонування), первинного контролю якості, фільтрування, фасування, закупорювання, контролю на відсутність механічних включень, стерилізації, вторинного контролю якості та маркування (оформлення).

*Розчинення, змішування, стабілізування, ізотонування*

11. Розчинення лікарських речовин у невеликих об'ємах (10-20 мл) розчинника проводять двома способами:

- якщо ЛР легкорозчинна у розчиннику, то її розчиняють у половинній кількості розчинника і фільтрують у флакон для відпуску через заздалегідь промитий водою очищеною складчастий фільтр і вату, а потім фільтр промивають рештою розчинника;

- якщо ЛР важкорозчинна у розчиннику, то її розчиняють у всій кількості розчинника та фільтрують у мірний циліндр через сухий фільтр і вату, а кількість розчинника, що не вистачає, додають через той самий фільтр і вату до необхідного об'єму розчину.

Розчинення лікарських речовин у об'ємі розчинника понад 20 мл при виготовленні серій очних крапель або примочок проводять за загальними правилами технології розчинів для ін'єкцій.

12. Якщо сухі лікарські речовини прописані в кількості менше 0,05 г, то використовують їх концентровані розчини.

13. Додавання стабілізаторів та ізотонічних речовин проводять за правилами виготовлення розчинів для ін'єкцій.

14. негайно після виготовлення розчину виконують первинний контроль якості.

15. Очні краплі в аптечних умовах фільтрують через фільтри з беззольного фільтрувального паперу, що не змінюється при стерилізації, або через скляні фільтри № 3 і 4, або через мембранні фільтри з одночасною стерилізацією. При серійному виготовленні очних крапель використовують апарати для їх фільтрування з подальшим фасуванням.

16. Флакони закупорюють гумовими пробками, перевіряють на відсутність механічних включень. Пробки закріплюють алюмінієвими ковпачками під закатування, маркують, перевіряють герметичність закупорювання.

17. Якість фільтрації перевіряють за допомогою приладу УК-2. Якщо виявлено механічні включення, розчин повторно фільтрують, знову переглядають, закупорюють (перевіряють герметичність), маркують і стерилізують.

18. Очні краплі стерилізують визначеними методами відповідно до чинних нормативних документів.

19. Після стерилізації очних крапель і примочок проводять вторинний контроль якості кожного флакона на відсутність механічних включень та герметичність закупорювання. Вторинний повний хімічний контроль проводять для серійно виготовлених лікарських засобів (один флакон із серії). Ідентифікації та кількісному визначенню підлягають очні краплі та мазі за індивідуальними рецептами, що містять отруйні речовини.

#### *Очні мазі*

20. Очні мазі виготовляють в асептичних умовах.

21. Якщо в рецепті не зазначена основа, то застосовують основу, що складається з 10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну «Для очних мазей», який не містить відновлювальних речовин.

22. Якщо пропис мазі офіційний, то застосовують основу, зазначену в цьому прописі.

23. Очні мазі можуть містити консерванти: бензалконію хлорид, суміш ніпагіну і ніпазолу, кислоту сорбінову та ін. за вказівкою лікаря у рецепті або при зазначенні їх у нормативних документах.

24. Технологія очних мазей включає такі технологічні стадії диспергування, розчинення, емульгування, змішування, фасування та закупорювання, контролю якості та маркування (оформлення).

25. Очні мазі виготовляють за загальними правилами технології дерматологічних мазей, які викладено в настанові «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Цинку сульфат і резорцин розчиняють у воді очищеній стерильній та готують мазь емульсійного типу.

26. Необхідної дисперсності речовин досягають шляхом попереднього розчинення чи ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідини, відповідної цій основі.

27. Очні мазі фасують по 10 г у сухі простерилізовані контейнери (банки) і закупорюють пластмасовими кришками, що нагвинчуються, із простерилізованими пергаментними прокладками або у стерильні туби з олова чи алюмінію з кришкою, що нагвинчується, із наконечником вмонтованим або таким, що додається. Наповнюють туби на спеціальних стерильних приладах.

29. Контроль якості очних ЛЗ здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України. Перевірка якості включає усі види внутрішньоаптечного контролю: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, повний хімічний контроль і контроль при відпуску.

30. При відпуску контролюють правильність і чіткість нанесення напису вхідних інгредієнтів та їх концентрації, перевіряють зовнішній вигляд і оформлення.

33. Очні ЛЗ оформлюють загальними етикетками «Очні краплі» або «Очна мазь». На етикетці мають бути попереджувальні написи «Берегти від дітей», «Стерильно» або «Виготовлено асептично», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці» та ін. За наявності отруйних та наркотичних (психотропних) речовин препарати оформлюють сигнатурою, на якій зазначають склад ЛФ, що відповідає пропису, та попереджувальним написом «Поводитися обережно».

35. Очні ЛЗ виготовлені в аптеках, зберігають із врахуванням їх фізико-хімічних властивостей в умовах, що запобігають дії зовнішнього середовища та забезпечують стабільність.

### ***Тверді очні ЛФ: ламелі, очні плівки, контактні лінзи***

***Ламелі*** включені в фармакопеї ряду країн. Згідно швейцарської фармакопеї X видання, для приготування ламелей лікарська речовина попередньо розчиняють у розчині желатину (або змішують з ним у тонкодиспергованому стані), після чого розчин виливають у спеціальні горизонтальні сферичні форми де залишають до застигання. Форми попередньо змащують тонким шаром стерильного жиру або олії, щоб уникнути прилипання. Після повного застигання желатинової маси (зазвичай, годин), форми обережно перевертають і ламелі сушать при температурі не вище 35°C протягом 12 год. Готові ламелі відокремлюють від форми та збирають у приймач, де їх очищають від жиру стерильним пензликом, змоченим ефіром. Зберігають готові ламелі в сухому, захищеному від світла місці.

Ламелі готують у стерильних умовах з використанням високоочищених лікарських речовин, з дотриманням суворої асептики. В останні роки проведено експерименти зі стерилізації ламелей окисом етилену.

***Плівки очні*** – пластинки овальної форми середньої маси 0,015 г, які виготовляють з біорозчинного полімеру та лікарської речовини. В офтальмології очні лікарські плівки використовують з метою заміни частих інстиляцій очних крапель і пролонгування дії лікарських речовин шляхом подовження часу контакту плівки з поверхнею тканин.

Очні плівки закладають у кон'юнктивальний мішок, за 10-15 секунд вони змочуються слізною рідиною і стають еластичними. Через 20-30 хв плівка перетворюється на в'язкий згусток полімеру, приблизно через 90 хв полімерна основа повністю розчиняється у слізній рідині, утворюючи рівномірний шар, який поступово вивільняє ліки і забезпечує пролонговану дію протягом доби.

Як плівкоутворювач використовують поліакриламід або його сополімери з мономерами акрилового і вінілового ряду, спирт полівініловий, На-карбоксиметилцелюлоза. Запропонована основа для очних плівок: 60 частин сополімера акриламід, 20 частин вінілпіролідону, 20 частин етилакрилату і 50 частин пластифікатора – поліетиленглікольсукцинату.

*Технологія очних плівок:* у реакторі отримують 16-18% розчин полімеру, змішують з 96% етанолом для розпушення компонентів, додають воду, суміш нагрівають до 50°C і перемішують до повного розчинення, охолоджують до 30°C і фільтрують. Окремо готують розчин ЛР і вводять у розчин полімеру. Отриману суміш перемішують протягом 1 години і центрифугують 2 години для видалення бульбашок повітря. Цей розчин наносять на поверхню металевої стрічки і сушать у камері при температурі 40-48°C, потім охолоджують до 38°C і знімають зі стрічки плівку у вигляді рулону. Залишають на 6-8 годин для зняття деформаційних напруг. Упаковують отримані за допомогою штампа очні плівки в контурно-чарункові упаковки по 10 штук і укладають в картонні коробки. Стерилізують сумішшю етиленоксиду з CO<sub>2</sub>.

**Контактні лінзи** (рис.12.1). У 1947 році Кевін Таухі розробив першу контактну лінзу малого діаметру на основі спеціального пластику – поліметилметакрилату. Через три роки чеський вчений Отто Віхтерле розробив полімерний гідрогелевий матеріал, який і донині є основою більшості композицій для виробництва м'яких контактних лінз. Він має здатність поглинати та утримувати воду, ставати м'яким і гнучким і пропускати кисень.



Рис. 12.2 Класифікація контактних лінз [джерело: власна розробка]

Для гідрогелевих контактних лінз, чим більше вміст води, тим вони більше пропускають кисню до рогівки ока. Проте зі збільшенням вмісту води лінзи стають занадто м'якими. Тому максимальний вміст води в гідрогелевих лінзах не перевищує 80%. Для силікон-гідрогелевих лінз пропускання кисню не пов'язане з вмістом води.

На даний час у світі використовують різні модифікації чотирьох основних методів виробництва м'яких контактних лінз – токарної обробки (точіння), відцентрового формування, лиття, зворотнього реверсивного процесу/

*Метод точіння* (рис. 12.3). Лінзи обробляються у твердому стані, а потім піддаються гідратації. Метод точіння дозволяє виготовляти лінзи з високими оптичними характеристиками. Застосування комп'ютерного контролю дає можливість отримувати поверхні з 2 і навіть великим числом радіусів кривизни задньої поверхні, за рахунок чого досягається рухливість і центрація лінз на оці.

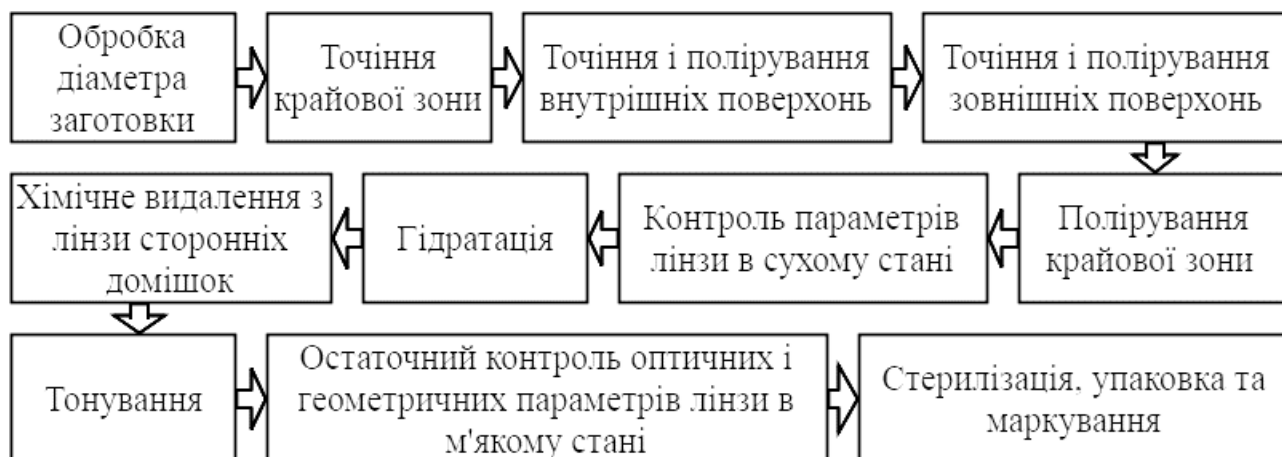


Рис. 12.3. Технологічний процес виготовлення МКЛ методом точіння [джерело: власна розробка]

*Відцентрове формування* здійснюється на спеціальних установках перетворенням маси рідкого мономера в твердий полімер. Рідкий мономер (полімеризаційна суміш) дозується і вводиться у форму, що має циліндричні стінки і вигнуту нижню поверхню. При обертанні форми в спеціальній установці під дією відцентрових сил рідкі реагенти розтікаються по її внутрішній поверхні. Полімеризація лінзоутворюючої суміші проводиться в присутності

вільнорадикальних ініціаторів. На параметри МКЛ істотний вплив має швидкість обертання формочки. Під впливом різних факторів (температури, УФ-випромінювання) відбувається затвердіння полімеризаційної суміші. Далі лінзу виймають з форми, гідратують і піддають такій самій обробці, як при точінні. Лінзи, виготовлені методом відцентрового формування, мають малу товщину, надтонкій профіль краю, асферичну задню поверхню. У той же час технологія відцентрового формування має обмеження. Цим способом можна одержувати МКЛ зі складною геометрією, наприклад, торичні. У деяких пацієнтів лінзи, виготовлені відцентровим формуванням, можуть дещо зміщуватися від центру, оскільки через асферичність задньої поверхні їх не можна точно зіставити з будь-якої певною базовою кривизною. Через малу товщину і підвищену гнучкість, поводження з лінзами, виготовленим відцентровим формуванням складніше, особливо при малій оптичній силі.

*Метод лиття* полягає в створенні для кожного набору параметрів МКЛ відповідних матриці та пуансону. Спочатку виготовляється металева матриця, потім за неї роблять пластикові форми-копії. Деякі виробники використовують одноразові форми. Рідкий полімер заливають у нижню половину пластикової форми, зверху всередину цієї половинки вставляється верхня частина. Простір між з'єднаними половинками форми заповнюється рідким полімером і, після опромінення форми ультрафіолетом, буде отримана лінза. Після полімеризації здійснюється гідратація, і готова лінза надходить на контроль.

*Зворотний реверсивний процес* свою назву метод отримав через те, що спочатку виготовляється зовнішня, а потім внутрішня поверхня лінзи. Зовнішню поверхню отримують шляхом відцентрового формування, внутрішню – гострінням з наступним поліруванням. Перевагою методу є більш гладка, ніж при точінні, передня поверхня, що надає лінзі високі оптичні характеристики, забезпечує зручність носіння і ідеальний профіль кромки. Задня поверхня, отримана гострінням, забезпечує хороші функціональні якості, включаючи оптимальну рухливість і центрування. Крім того, цим методом можна виготовляти лінзи досить складної геометрії.

### ***Інші очні лікарські форми***

*Очні суспензії* виготовляють у заводських умовах і перед застосуванням їх досить розбавити водою. Зараз у вигляді суспензій для офтальмології застосовують препарати стероїдних гормонів. Для уникнення утворення агрегатів або частинок, що погано змочуються дисперсійним середовищем, до їх складу вводять ПЕГ-400 і 0,1-0,15% розчин натрію хлориду.

*Очні порошки і таблетки* застосовуються для одержання очних крапель або очних примочок, шляхом попереднього їх розчинення. Порошки і таблетки мають легко, без залишку розчинятися у відповідному розчиннику (зазвичай у воді для ін'єкцій) і не містити компонентів, які подразнюють або травмують око. Вони мають бути стерильними, тому їх виробництво здійснюють у асептичних умовах і пакують в стерильні флакони з контролем відкриття. Отримані розчини повинні відповідати всім вимогам, висунутим до очних крапель.

*Очні примочки* повинні відповідати усім вимогам, що висуваються до очних лікарських форм. Технологія виробництва примочок аналогічна виробництву очних крапель.

Очні примочки, призначені для використання при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для одноразового використання. Багаторазовий контейнер може містити не більше 200 мл очної примочки.

## **Список літератури**

### ***Нормативно-законодавчі документи***

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во

«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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

#### ***Основна***

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

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

#### ***Додаткова***

6. Advances in ocular drug delivery systems / J. J. Kang-Mieler, K. M. Rudeen, W. Liu, W. F. Mieler // Eye. – 2020. – Vol. 34, Is.8. – P. 1371-1379. DOI: 10.1038/s41433-020-0809-0

7. Okur N. Ü. Novel ocular drug delivery systems: An update on microemulsions / N. Ü. Okur, E. Ş. Çağlar, P. I Sifaka // Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. – 2020. – Vol. 36, Is.6. – P. 342-354. DOI: 10.1089/jop.2019.0135

8. Wu Y. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system / Y. Wu, Y. Liu, X. Li et al. // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2019. – Vol. 14, Is.1. – P. 1-15. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.04.008

## **Тема самостійної роботи 13. Екстракційні лікарські засоби, що виготовляються в аптеках**

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** закріпити теоретичні знання з виготовлення водних витяжок. Вміти обґрунтувати оптимальну технологію водних витяжок у залежності від лікарської рослинної сировини та розраховувати кількість лікарської речовини і екстрагенту з врахуванням коефіцієнту водопоглинення. Вміти додавати лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями у водні витяжки.

### **Питання для самопідготовки**

1. Водні витяжки як лікарська форма.
2. Фактори, які впливають на повноту і швидкість екстрагування діючих речовин при виготовленні настоїв та відварів. Коефіцієнт водопоглинення.
3. Особливості виготовлення водних витяжок з рослинної сировини, яка містить БАР різної природи.
4. Введення лікарських речовин у водні витяжки. Контроль якості, маркування та зберігання водних витяжок.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Водні витяжки як лікарська форма***

У наш час широко використовуються складні багатокомпонентні, комбіновані лікарські препарати, які одержують шляхом обробки рослинних матеріалів водою при певному режимі настоювання – водні витяжки з лікарської рослинної сировини.

Мета одержання витяжок – приготування продукту, що містить біологічно активні компоненти рослинного матеріалу (алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії, дубильні речовини та ін.). У залежності від способу одержання і складу

розрізняють три групи водних витяжок: настої, відвари, слизи. Їх приготування регламентується загальною статтею ДФУ. *Настої і відвари* широко застосовуються в медичній практиці як самі по собі, так і в складі мікстур, полоскань, примочок, промивань, ванн, інгаляцій.

За фізико-хімічною природою водні витяжки являють собою комбіновані дисперсні системи: поєднання істинних розчинів або розчинів ВМС з колоїдними. Інколи в витяжки переходять емульговані або суспендовані компоненти. Як будь-яка лікарська форма, настої та відвари мають позитивні та негативні риси (рис. 13.1).

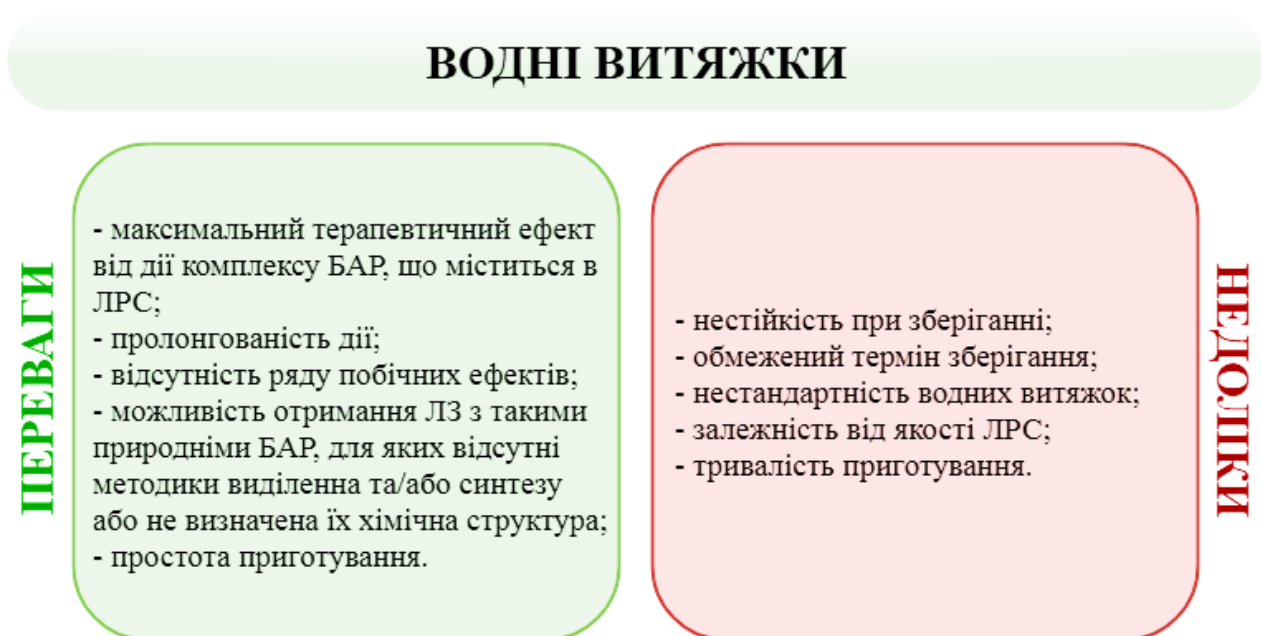


Рис. 13.1. Переваги та недоліки водних витяжок [джерело: власна розробка]

***Фактори, які впливають на повноту і швидкість екстрагування діючих речовин при виготовленні настоїв та відварів. Коефіцієнт водопоглинення.***

Екстракція БАР з рослинної сировини представляє собою сукупність фізико-хімічних процесів як всередині клітини, так і на її поверхні та залежить від ряду факторів (рис. 13.2).

Процес екстрагування БАР з рослинної сировини складається зі стадій набухання, утворення первинного соку всередині клітин і масообміну. Поряд з процесами розчинення відбуваються явища дифузії, осмосу, адсорбції та ін.



Рис. 13.2. Фактори, що впливають на екстрагування [джерело: власна розробка]

Як сировину переважно використовують висушений матеріал, у якому через втрату вологи зменшується об'єм протоплазми і утворюються порожнини в клітинній оболонці, заповнені повітрям. При контакті з екстрагентом, клітини рослинної сировини набрякають і повітря з них витісняється екстрагентом, який діє спочатку у зовнішніх клітин, а потім проникає крізь нерозчинні оболонки в глибоко розміщені клітини і розчиняє речовини, які містяться там, утворюючи концентрований розчин зі значним осмотичним тиском. Процес дифузії та осмосу відбувається до встановлення рівноважної концентрації.

Екстрагент добирається відповідно до природи і ступеню гідрофільності діючих речовин, які підлягають витяганню. В умовах аптеки як екстрагент використовують воду очищену.

Для ефективного екстрагування слід підтримувати максимальну різницю концентрацій БАР всередині і зовні рослинної клітини, тому настоювання проводять при частому перемішуванні. Також слід використовувати максимально можливу при даних умовах кількість води.

Якщо кількість лікарської рослинної сировини загального списку у рецепті не вказана, настої та відвари готують у співвідношенні (1:10). Для трави

горицвіту, кореню валеріани, маткових ріжок, кореню сенегі, синюхи, мильнянки, морської цибулі дотримуються співвідношення (1:30), для деякої сильнодіючої сировини (трава термопсису, листки наперстянки) – 1:400.

Приготування водних витяжок проводять з використанням інфундирних апаратів. Матеріал, з якого зроблена інфундирка також може впливати на якість витягу. Він не повинен взаємодіяти з рослинним матеріалом або абсорбувати БАР, мати достатню теплопровідність і механічну міцність. Металеві, зокрема алюмінієві, ємності можуть взаємодіяти з солями алкалоїдів, дубильними речовинами, кислотами, лугами та іншими сполуками. Емальовані, сталеві та фарфорові інфундирки мають добру хімічну стійкість і є універсальними. Фарфорові та деякі інші інфундирки необхідно попередньо підігріти протягом 15 хв. та киплячій водяній бані до температури 90-92 °С.

При екстрагуванні ЛРС відбувається втрата екстрагенту шляхом випаровування та утримування сировиною. Додавання екстрагенту до готового витягу небажано через його розбавлення та втрату діючих речовин. Втрати можна дещо зменшити віджиманням сировини за допомогою прес-цідилки або деколятора, але для отримання необхідної кількості витягу слід брати екстрагенту дещо більше, ніж прописаний об'єм.

Кількість води, що поглинається, залежить від гістологічного складу та ступеню подрібнення сировини. Об'єм, необхідний для приготування водного витягу, визначається сумою прописаного об'єму витягу та додаткової кількості води, яку розраховують шляхом помноження маси сировини на індивідуальний *коефіцієнт водопоглинання ( $K_v$ )*. Для ряду видів сировини  $K_v$  вказаний у ДФУ. Якщо коефіцієнт не вказаний, використовують наступні: для коренів – 1,5, для кори, квітів та трави – 2,0, для насіння – 3,0. Для брикетованої (пресованої) сировини коефіцієнт водопоглинання у середньому становить 2,3.

Для приготування водних витягів використовують траву, листя, кору, корінь, кореневища, бруньки, плоди (рис. 13.3, 13.4). Гістологічна будова впливає на динаміку екстракційного процесу, що визначає спосіб та умови екстрагування. Якщо клітинні оболонки мають значну товщину та щільність, а

тканина містить небагато міжклітинних ходів та каналів, екстрагування відбувається значно повільніше. Значущим є склад клітинної оболонки: затримують екстракцію кутин, церин, лігнін, пектини тощо. З рихлої сировини (квіти, листки, трави) готують настої, зі щільної (кора, корені, кореневища) – відвари. Виключенням є корені з кореневищами валеріани (готують настій), листя мучниці, сени та брусниці (відвари).

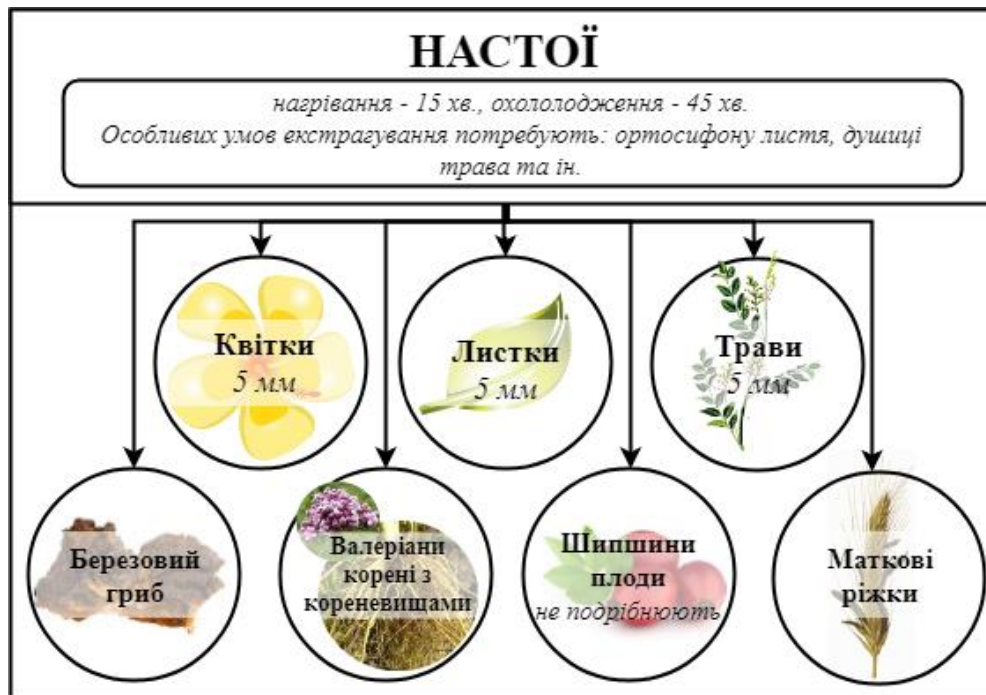


Рис. 13.3 ЛРС, з якої готують настої [джерело: власна розробка]

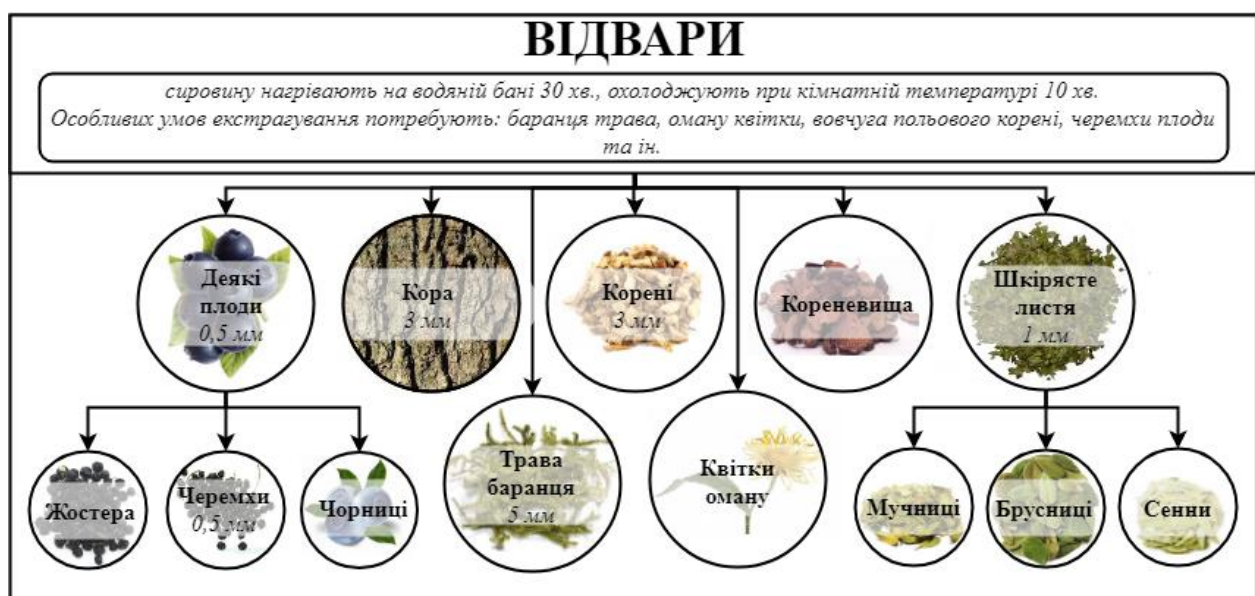


Рис. 13.4. ЛРС, з якої готують відвари [джерело: власна розробка]

Подрібнення ЛРС полегшує проникнення розчинника у товщу матеріалу та пришвидшує процес екстракції, але занадто тонке подрібнення сприяє злежуванню порошку та екстракції баластних речовин – пектинів, слизу, крохмалю.

Оптимальним розміром частинок ЛРС вважається 7 мм, але для кожного виду сировини ступінь подрібнення індивідуальна. Наприклад, листки рекомендовано подрібнювати до 5 мм, але шкірясти листки – до 1 мм, плоди та насіння – до 0,5 мм, а стовпчики та приймочки кукурудзи – не більше ніж до 10 мм. ЛРС подрібнюють шляхом нарізання або розтирання.

Кількість діючих речовин у рослинній сировині залежить від умов зростання рослин, часу збору, режиму сушіння, умов зберігання й інших факторів та вказується в аналітичному паспорті ЛРС у відсотках або в біологічних одиницях на 1 г.

Для отримання водних витяжок може застосовуватися тільки стандартна сировина або сировина з більшим вмістом діючих речовин та підвищеною біологічною активністю. Сировина, що містить меншу кількість діючих речовин, використовуватися не повинна.

При використанні сировини з підвищеним вмістом діючих речовин слід зробити перерахунок на її кількість:

$$X = \frac{A \times B}{B}$$

де X – кількість сировини з підвищеним вмістом діючих речовин;

A – необхідна кількість стандартної сировини, г;

B – фактична концентрація діючих речовин у даній рослинній сировині у тих самих одиницях;

B – стандартна концентрація діючих речовин у рослинній сировині.

## Особливості виготовлення водних витяжок з рослинної сировини, яка містить БАР різної природи

Особливих умов екстрагування (рис. 13.5) потребує ЛРС, що містить алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії, антраглікозиди та ін.

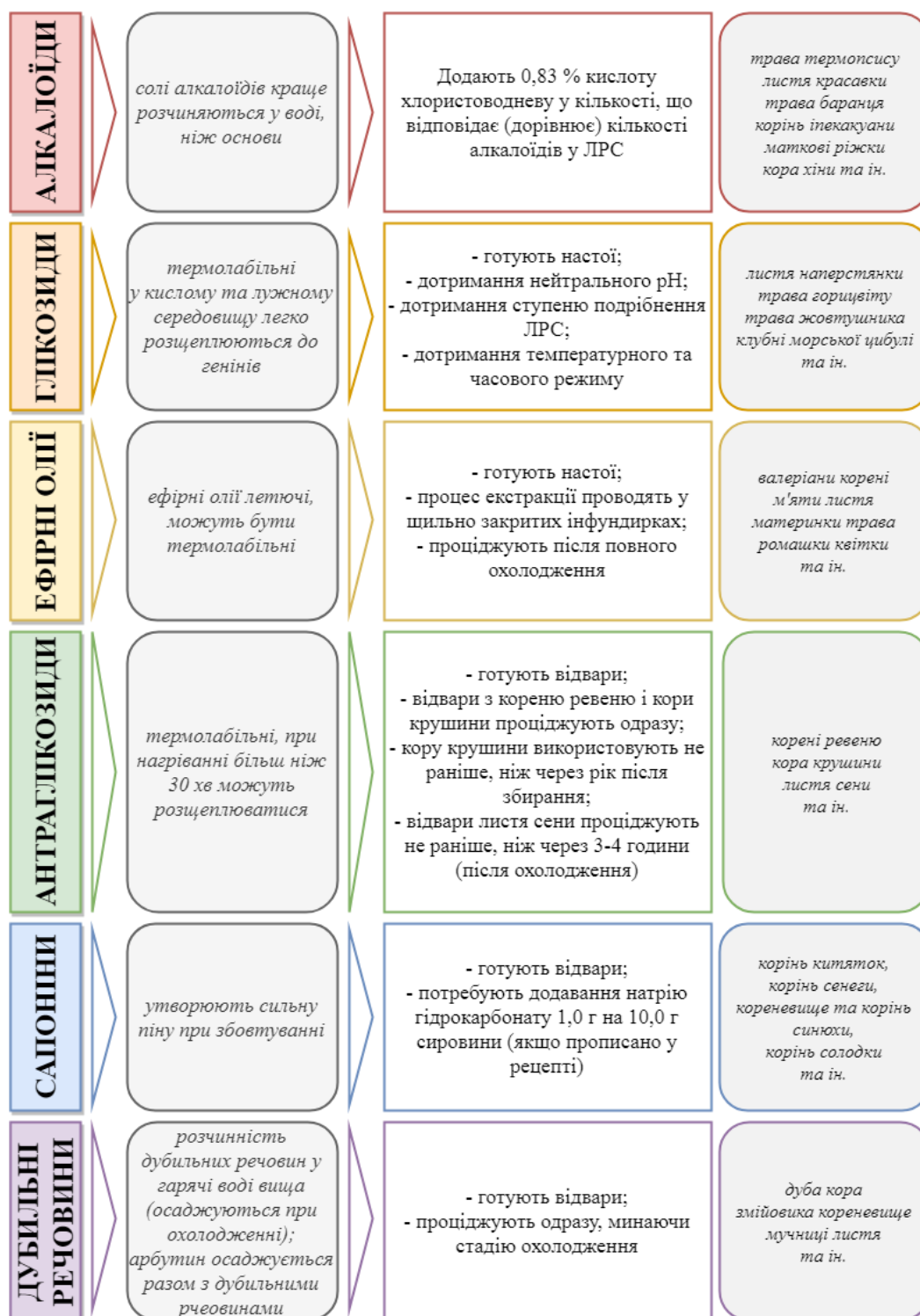


Рис. 13.5. Особливості виготовлення водних витяжок з ЛРС [джерело: власна розробка]

**Слизи** (рис. 13.6) – обволікаючі та пом'якшуючі засоби у складі мікстур від кашлю, клізм тощо, а також емульгатори та стабілізатори.

<b>СЛИЗИ</b>				
<i>методи виготовлення визначаються фізико-хімічними властивостями БАР, гістологічною будовою сировини та супутніми речовинами</i>				
 <b>Алтеї корінь</b>	 <b>Льону насіння</b>	 <b>Салепу клубні</b>	 <b>Айви насіння</b>	 <b>Блошинне насіння</b>
<b>1:20 (1:100-5:100)</b> використовують Красх холодне настоювання без віджимання	<b>1:30</b> насіння промивають холодною водою, висипають у склянку з гарячою (95 <sup>0</sup> C) водою, закупорюють та збовтують 15 хв. проціджують, додають воду	<b>1:100</b> 1,0 порошку клубнів+1,0 спирту+10 мл холодної води (набухання ВМС)+88 мл киплячої води і струщують	<b>1:20</b> насіння не подрібнюють струщують з холодною водою 5 хв.	<b>1:10</b> насіння не подрібнюють струщують (збовтують) з киплячою водою 15хв.

Рис. 13.6. Слизи: особливості виготовлення [джерело: власна розробка]

*Настій (Слиз) кореню алтею* виготовляють з урахуванням наступних особливостей:

- якщо в рецепті прописаний настій, відвар або слиз, то готують завжди методом холодної мацерації (настоювання) при кімнатній температурі протягом 30 хв при перемішуванні скляною паличкою;
- якщо у рецепті не вказана кількість сировини, настій готують у співвідношенні 1:20;
- витяжку готують без віджимання сировини;
- при розрахунку кількості води та сировини слід використовувати витратний коефіцієнт.

Для найбільш застосовуваних концентрацій настою кореню алтею значення витратного коефіцієнту наведені у табл. 13.1. Для інших концентрацій значення витратного коефіцієнту розраховують за формулою.

**Витратні коефіцієнти для настоїв кореню алтею**

<b>Співвідношення сировини та водного витягу</b>	<b>Значення витратного коефіцієнту</b>
1 : 100	1,05
2 : 100	1,10
3 : 100	1,15
4 : 100	1,20
5 : 100	1,30

Також широко застосовують слиз насіння льону, слиз насіння айви, слиз насіння подорожнику блошиного та слиз салепу.

Для виготовлення водних витяжок можна використовувати стандартизовані сухі та рідкі екстракти-концентрати. Сухі екстракти, виготовлені у співвідношенні 1:1 беруть у кількості, що відповідає прописаній ЛРС, виготовлені у співвідношенні 1:2 – у кількості, що відповідає подвійній прописаній ЛРС, рідкі (у співвідношенні 1:2) – беруть у кількості, що відповідає подвійній прописаній ЛРС. Виготовлення витяжок із стандартизованих екстрактів-концентратів відповідає технології рідких лікарських засобів із сухих і рідких лікарських речовин.

***Введення лікарських речовин у водні витяжки. Контроль якості, маркування та зберігання водних витяжок.***

Введення лікарських речовин у водні витяжки та приготування багатокомпонентних водних витяжок має ряд особливостей (рис. 13.7, 13.8).

Контроль якості водних витяжок проводять за тими ж показниками, що й для інших рідких лікарських форм: відповідність рецепта ППК, колір, смак, запах, відсутність механічних домішок (прозорість), відхилення в об'ємі, закупорювання, оформлення до відпуску.

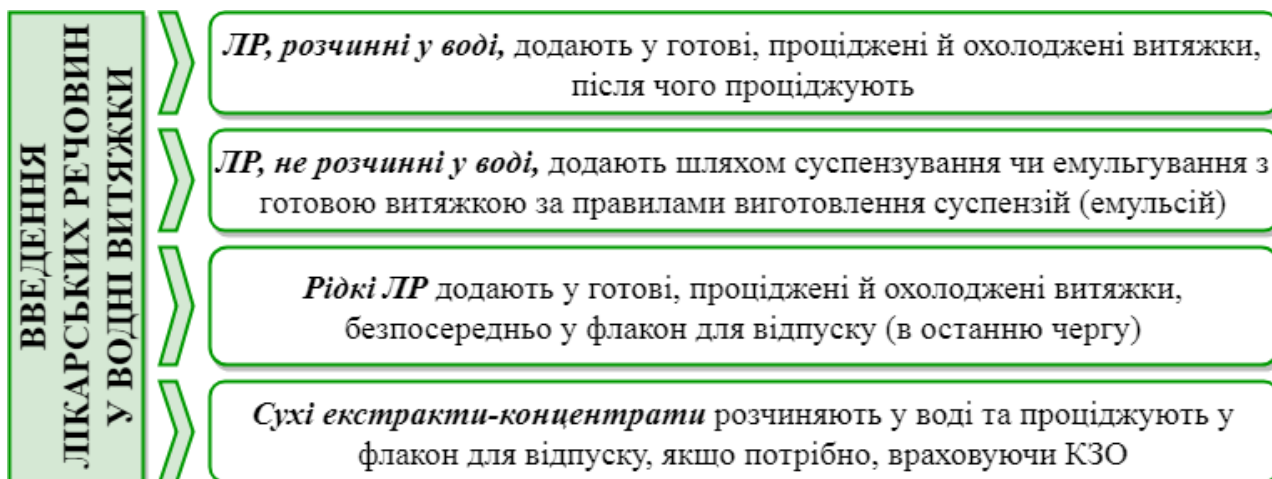


Рис. 13.7. Введення лікарських речовин у водні витяжки [джерело: власна розробка]

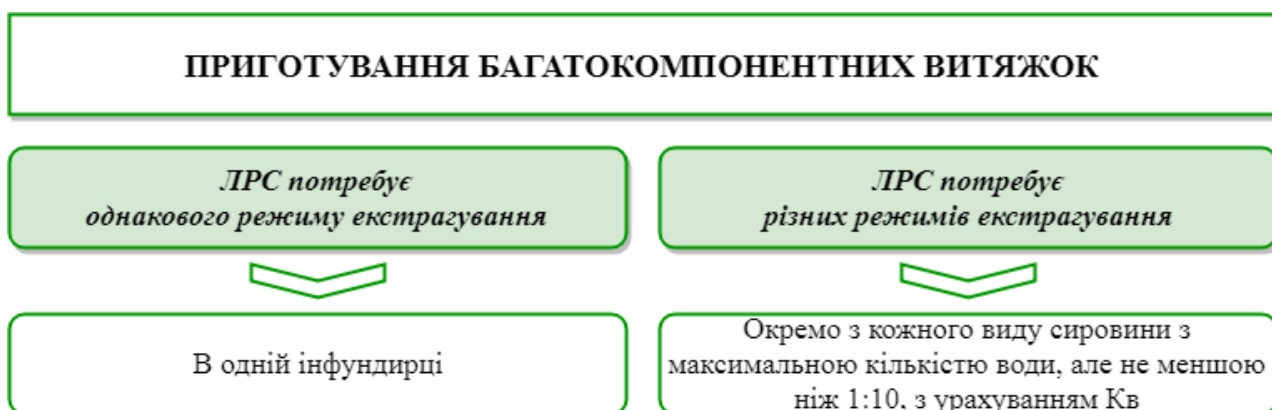


Рис. 13.8. Приготування багатокomпонентних витяжок [джерело: власна розробка]

Водні витяжки, а також усі рідкі ліки, що містять водні витяжки, внаслідок їх малої стійкості, відпускають тільки свіжоприготовленими з попереджувальними етикетками: «Зберігати в прохолодному місці» та «Перед вживанням розбовтувати». У випадку, якщо вони не були своєчасно одержані хворими, зберігають в аптеці не більше 2 діб.

### Список літератури

#### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

***Основна:***

3. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / Видання друге доопрацьоване та доповнене. / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак, Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

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

***Додаткова***

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

## **Тема самостійної роботи 14. Екстракційні лікарські засоби промислового виробництва**

### **Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)**

**Мета:** систематизувати знання фахівців щодо класифікації та асортименту екстракційних лікарських засобів промислового виробництва, особливостей процесу екстрагування на фармацевтичних виробництвах. Покращити знання щодо особливостей технологічного процесу виготовлення екстракційних лікарських засобів промислового виробництва різних груп.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Екстракційні лікарські засоби: поняття, класифікація.
2. Методи екстрагування на фармацевтичних виробництвах.
3. Технологічні аспекти виробництва сумарних (галенових) препаратів.
4. Технологічні аспекти виробництва сумарних максимально очищених (новогаленових) препаратів.
5. Аспекти виробництва комбінованих препаратів та препаратів біогенних стимуляторів.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### ***Екстракційні лікарські засоби: поняття, класифікація.***

Природа була та залишається джерелом інгредієнтів для людського здоров'я. Рослинні екстракти набувають значної популярності у якості лікарських засобів, дієтичних добавок та інгредієнтів харчових продуктів завдяки багатому вмісту біологічно активних речовин – поліфенолів та каротиноїдів.

Традиційно екстракційні препарати розділяють на 4 групи (рис.14.1).

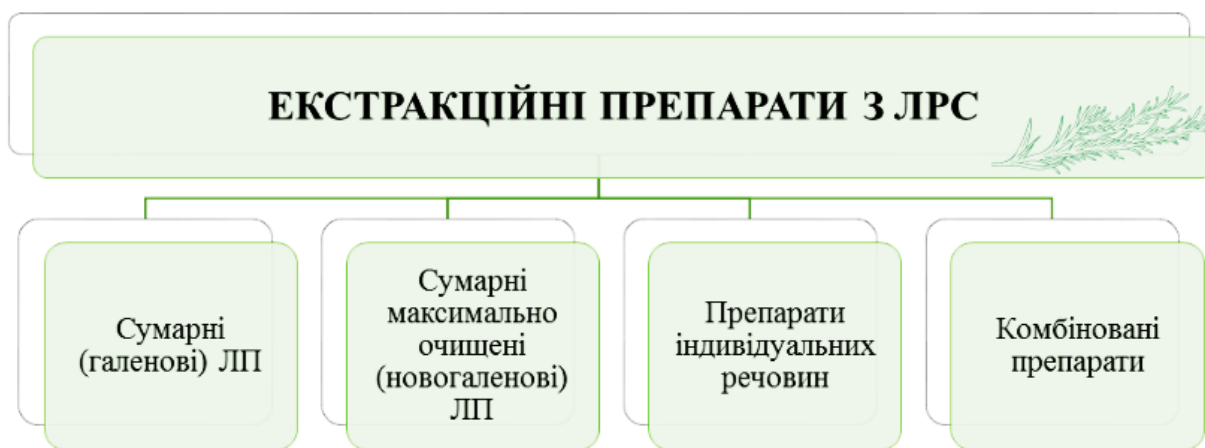


Рис. 14.1 Класифікація екстракційних препаратів [джерело: власна розробка]

*Сумарні (галенові) препарати* – це група препаратів, отриманих з рослинної сировини, що містять лікарські (біологічно активні) речовини та комплекс супутніх, іноді баластних речовин.

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

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

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

Також можуть окремо виділятися такі екстракційні препарати, як ефірні олії, олійні екстракти (медичні олії), поліекстракти, препарати із свіжих рослин, соки, препарати біогенних стимуляторів тощо.

На фармацевтичному ринку України представлений широкий спектр екстракційних лікарських препаратів та дієтичних добавок з рослинної сировини різних груп.

### *Методи екстрагування на фармацевтичних виробництвах.*

Основою виробництва екстракційних препаратів є процес екстрагування сировини, який визначається законами масопередачі. Способи екстрагування класифікують з характером перебігу процесу, за розподіленням сировини, за швидкістю процесу екстрагування тощо (рис. 14.2)

Вибір методу екстрагування визначається ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагенту і рослинного матеріалу.



Рис. 14.2 Класифікація методів екстрагування [джерело: власна розробка]

Найбільш поширеними є такі методи екстрагування, як мацерація, ремацерація, перколяція, реперколяція, протитечійне екстрагування, циркуляційне екстрагування та ряд інтенсивних методів екстрагування.

*Мацерація (настоювання)* полягає в настоюванні ЛРС в мацераційному баку з необхідною кількістю екстрагенту при кімнатній температурі протягом 7 діб і періодичному перемішуванні. Метод є простим, але трудомісткий, не

забезпечує повної екстракції діючих речовин (малоефективний) і займає багато часу. Також екстрагується велика кількість баластних речовин.

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

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

Існують також інші модифікації методу мацерації.

*Перколяція* (рис. 14.3) – проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин.

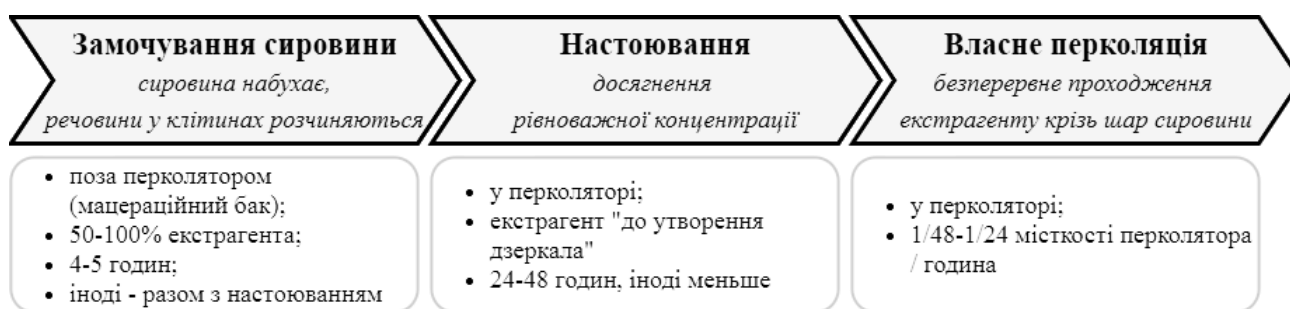


Рис. 14.3. Стадії процесу перколяції [джерело: власна розробка]

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

*Реперколяція (багаторазова перколяція)* – метод екстрагування, що дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагента і отримати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. Проводять

у 3-10 взаємопов'язаних перколяторів. Кількість перколяторів прямо залежить від важкості екстрагування сировини. Рух екстрагенту – протитечійний. Існують різні варіанти реперколяції (рис. 14.4). Деякі з них дозволяють отримати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

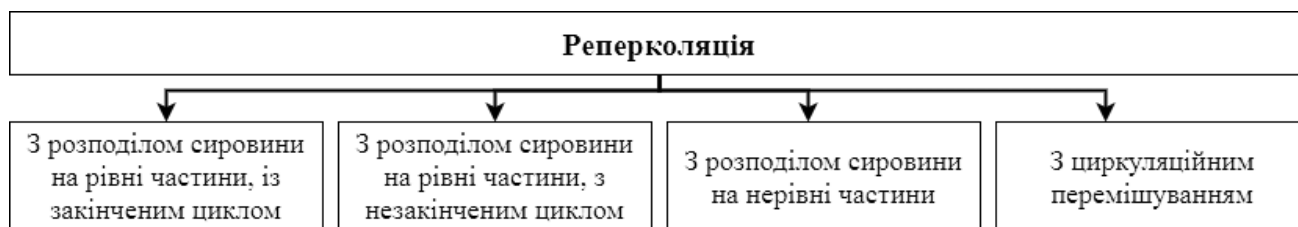


Рис. 14.4. Методи реперколяції [джерело: власна розробка]

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

*Циркуляційне екстрагування* ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легкого екстрагенту до повного виснаження сировини. Витяжка підлягає концентруванню. Застосовується для отримання густих екстрактів. Екстракційна установка складається зі взаємопов'язаних перегінного куба, екстрактора, холодильника-конденсатора та збірника конденсату і працює у замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарату Сокслета. Як екстрагент використовують легкі органічні розчинники з низькою температурою кипіння – етиловий ефір, хлороформ, метиленхлорид або їх суміші.

Спирт етиловий не використовують – він абсорбує вологу з сировини та змінює свою концентрацію, що призводить до зміни температури кипіння та екстрагуювальної здатності. Метод характеризується високим виходом БАР, максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагента, високою різницею концентрацій на межі розділення фаз і скороченням тривалості процесу. Недоліки метода – температурний вплив на екстрактивні речовини, втрати теплоносія.

*Інтенсивні методи екстрагування* (рис. 14.5) – способи обробки ЛРС з максимальною динамізацією всіх видів дифузії.

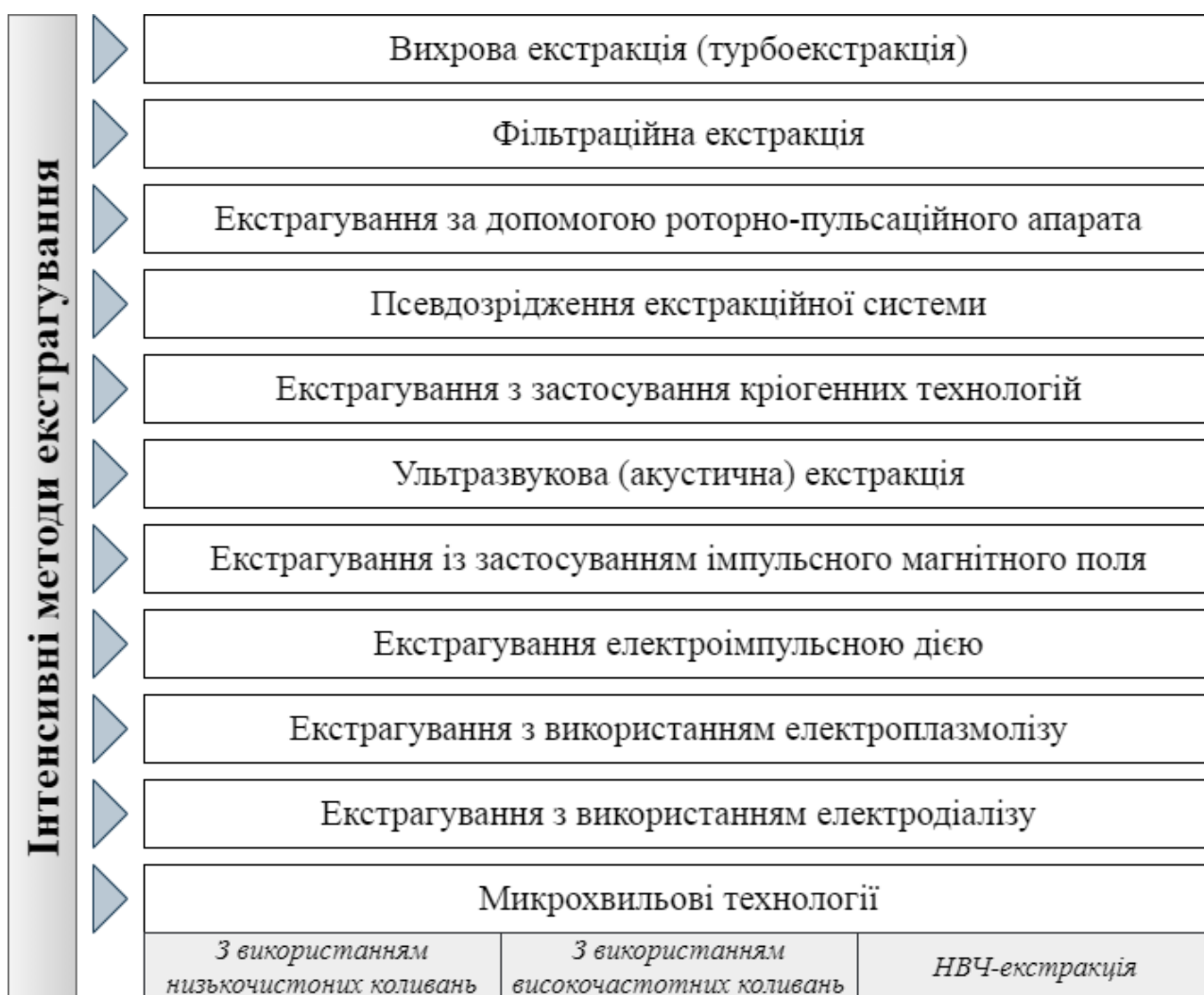


Рис. 14.5. Інтенсивні методи екстрагування [джерело: власна розробка]

*Екстрагування зрідженими газами* – перспективний спосіб екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі речовини (ефірні олії, серцеві глікозиди,

фітонциди, рослинні гормони, ліпофільні БАР. Як екстрагенти використовуються зріджені гази – бутан, бутанпропан, азот, аміак, карбону діоксид, хладони (фреони), аргон тощо. Екстракція карбону діоксидом здійснюється як у докритичних ділянках (тиск нижче 73,8 атм – докритична CO<sub>2</sub>-екстракція), так і з надкритичними параметрами (тиск понад 73,8 атм). Позитивними рисами методу є зменшення окиснення, розкладання, втрати БАР, високий вміст діючих речовин в екстрактах, скорочення тривалості процесу, зменшення витратної норми ЛРС і матеріалів.

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

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

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

Після отримання екстрактів практично будь-яким методом, у відпрацьованій сировині (шроті) утримується 2-3 об'єми екстрагента по відношенню до маси сировини. Цей екстрагент *рекуперують*, – витягують різними методами і повертають у виробництво. Етанол рекуперують *методом вимивання водою* та *перегонкою з водяною парою*. Отриманий відгін використовують як екстрагент, якщо його концентрація відповідає вимогам. За інших концентрацій відгін використовують у приготуванні екстрагента для сировини того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини переганяються разом з етанолом.

Рекуперати й відгони, що містять 30-40% етанолу і вище, можуть бути зміцнені та очищені ректифікацією.

*Ректифікація* – процес розділення суміші рідин, що взаємно змішуються і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні компоненти та їх очищення. Застосовують ректифікаційні установки безперервного і періодичного циклу. В результаті ректифікації етанольних рекуперантів отримують очищений етанол, зміцнений до максимальної концентрації 97,1%.

### ***Технологічні аспекти виробництва сумарних (галенових) препаратів***

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

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

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

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

ДФУ 2.0 виділяє стандартизовані та кількісно визначені екстракти.

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

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

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

*Настойки* – рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної сировини, що одержують без нагрівання та видалення екстрагента. Вони можуть бути *простими* (з одного виду сировини) та *складними* (суміші витяжок декількох рослин, іноді з додаванням ЛР).

За визначенням ДФУ 2.0, *настойки* звичайно виготовляють, використовуючи одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагента (зазвичай для сильнодіючої сировини) або одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і п'ять частин екстрагента. В окремих випадках *настойки* виготовляють в інших співвідношеннях (м'яти 1:20, софори – 1:2).

*Настойки* звичайно виготовляють мацерацією або перколяцією, використовуючи тільки етанол (70%, рідше 40%, іноді 90% або 95%) для екстракції ЛРС або тваринного матеріалу, або розчиненням в етанолі підхожої концентрації густих або сухих екстрактів. Очищують відстоюванням, за необхідності фільтрують. Технологічна схема отримання *настойок* наведена на рис. 14.6.

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

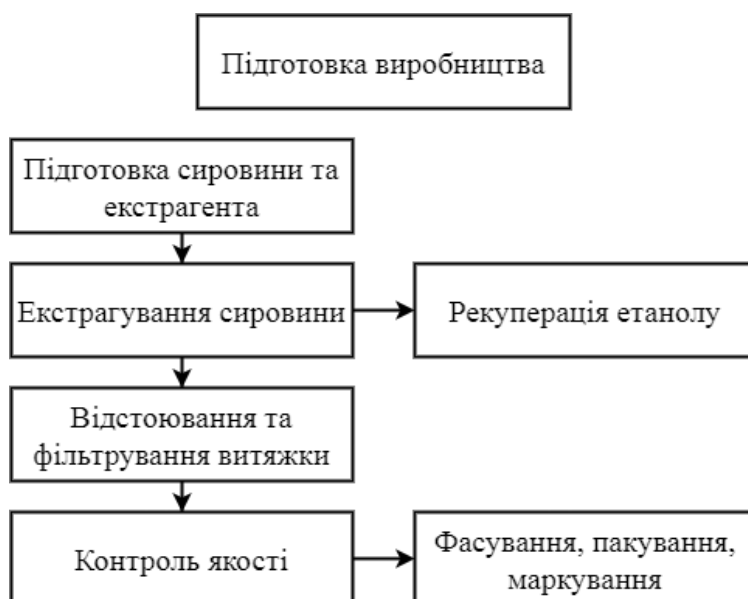


Рис. 14.6 Технологічна схема одержання *настойок* [джерело: 7]

Настойки стандартизують за органолептичними ознаками (опис), кількісним вмістом спирту, екстрактивних речовин, важких металів, густиною, мікробіологічною чистотою, точністю дозування.

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

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

Позитивними рисами рідких екстрактів є однакове співвідношення між діючими речовинами в ЛРС і готовому препараті, зручність відмірювання, можливість виготовлення без випарювання (збереження летких та термолабільних компонентів). Недоліками таких екстрактів є насиченість супутніми речовинами, поява осаду при зниженні температури або втраті спирту, необхідність у герметичному закупорюванні і зберіганні при температурі 15-20°C, використання великих об'ємів екстрагенту та наявність стадії випарювання.

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

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

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

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

За ДФ 2.0, *густі екстракти* – м'які лікарські засоби, одержані шляхом упарювання або часткового упарювання використовуваного екстрагента. Також їх визначають як концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більш 30% (європейські вимоги) і 25% (національний розділ ДФУ), отримані шляхом часткового упарювання застосованого екстрагента (рис. 14.7).



Рис. 14.7. Технологічний процес отримання густого екстракту [джерело: власна розробка]

На фармацевтичному ринку України густі екстракти представлені переважно фармацевтичними субстанціями, серед яких як прості екстракти: валеріани, глоду, беладони, нагідок та собачої кропиви, так і складні препарати – густі екстракти Хлорофіліпту, Уролесан®. Седавіт® тощо.

ДФУ 2.0 відносить до густих екстрактів власне густі екстракти та смоли.

*Смоли* – густі екстракти, що складаються із смоли в розчині ефірної і/або жирної олії і які отримують випаровуванням розчинника/розчинників, що використовують при їх виробництві.

*Сухі екстракти* (рис. 14.8) – тверді лікарські засоби, одержані видаленням використовуваного розчинника. Також їх визначають як концентровані витяжки з лікарської сировини



Рис. 14.8. Суші екстракти [джерело: власна розробка]

Втрата в масі при висушуванні або вміст води у сухих екстрактах звичайно не перевищує 5% (м/м), якщо в окремій монографії не зазначена інша межа або не зазначено випробування на воду.

Існує 2 методи одержання сухих екстрактів – зі згущенням витяжки та без згущення витяжки (рис. 14.9).



Рис.14.9. Методи отримання сухих екстрактів [джерело: власна розробка]

У виробництві як густих, так і сухих екстрактів використовують різні способи одержання витяжок – ремацерацію, перколяцію, циркуляційне екстрагування тощо, використовують широкий спектр розчинників з урахуванням специфічних властивостей діючих речовин.

Важливим етапом є очищення первинної витяжки – звільнення екстракту від баластних (слизи, крохмаль, цукри, пектинові і білкові речовини, полісахариди) речовин. Залежно від характеру баластних речовин і екстрагента, застосованого при виготовленні густих і сухих екстрактів, використовують різні методи видалення баластних речовин (рис. 14.10).

Для очищення спиртових та хлороформних витяжок застосовують метод заміни екстрагента, завислі частки видаляють фільтрацією та центрифугуванням.

Очищені витяжки упарюють під вакуумом (50-60°C, 80-87 кПа) до необхідної консистенції. При згущенні спиртових (спиртовмісних) витяжок, спочатку відганяють спирт, не включаючи вакууму.

Для концентрації витяжок використовують різні типи випарювальних установок періодичної і безперервної дії.

Висушування рідкої витяжки може здійснюватися в розпилювальних, сублімаційних (ліофільних, молекулярних) або інших сушарках. Витяжку, що злегка згущена, висушують у вакуум-вальцових сушарках.



Рис. 14.10. Методи очищення водних витяжок [джерело: власна розробка]

Висушування у фітохімічному виробництві класифікується за способом сушіння матеріалу (рис.14.11).

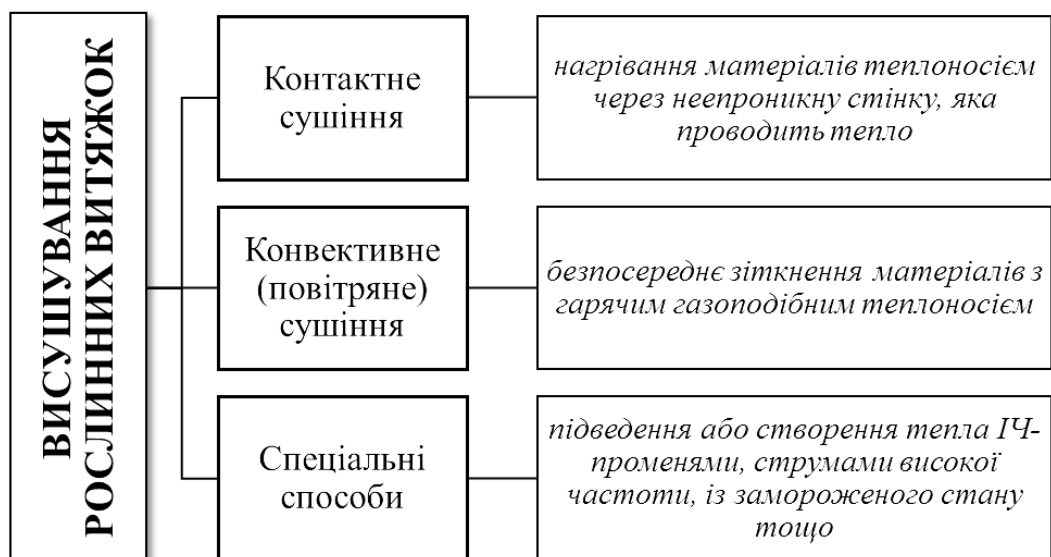


Рис. 14.11. Висушування рослинних витяжок [джерело: власна розробка]

На фармацевтичному ринку України сухі екстракти – алтеї (трави та коренів), солодки, куркуми довгої, пеларгонії, плюща звичайного, цміну піщаного, – представлені переважно як фармацевтичні субстанції для виготовлення лікарських засобів та у складі комплексних препаратів.

*Екстракти-концентрати (екстракти для приготування настоїв та відварів)* – стандартизовані рідкі і сухі витяжки з ЛРС, які використовують для швидкого приготування водних витяжок в аптечній практиці (рис. 14.12).

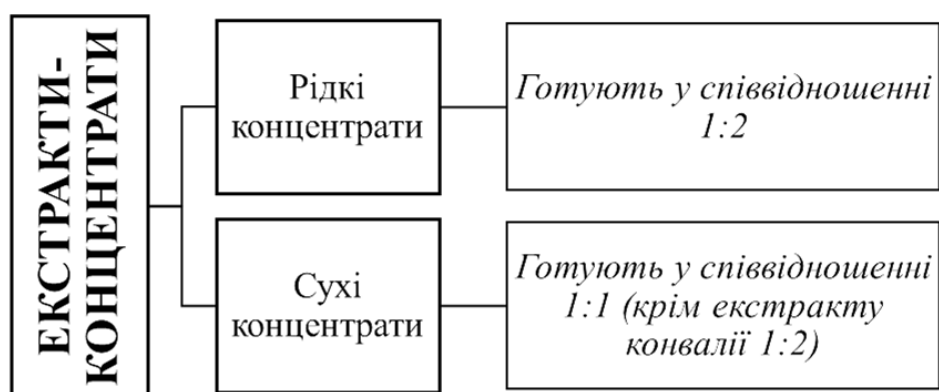


Рис. 14.12 Екстракти-концентрати [джерело: власна розробка]

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

«абстракти». На фармацевтичному ринку України станом на вересень 2021 р. відсутні лікарські засоби, які зареєстровані як екстракти-концентрати.

*Ефірна олія* – продукт із запахом, звичайно комплексного складу, одержаний із ботанічно визначеної рослинної сировини методом перегонки з водяної парою, сухої перегонки або підходящим механічним способом без нагрівання. ЛРС може бути свіжою, зів'ялою, висушеною, цілою, ламаною або здрібненою.

Ефірні олії звичайно відділяють від водної фази фізичним способом, який суттєво не змінює їх складу.

Ефірні олії можуть бути піддані подальшій обробці. Комерційна олія може бути відома як:

*Детерпенована ефірна олія* – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені монотерпенові вуглеводні.

*Детерпенована та десесквітерпенована ефірна олія* – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені моно- і сесквітерпенові вуглеводні.

*Ректифікована ефірна олія* – ефірна олія, піддана фракційній перегонці для видалення певних компонентів або модифікації складу.

*«х»-вільна ефірна олія* – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені один або більше компонентів.

Ефірні олії зазвичай отримують із свіжозібраної сировини, рідше – з підв'яленої (м'яти), висушеної (лепехи, півників) або попередньо ферментованої (троянди, півників, дубового моху) ЛРС за допомогою різних методів (рис. 14.13).

Кінцеві продукти, отримані механічним способом та методом дистиляції – ефірні олії, методом екстрагування – екстракційні ефірні олії, а методом поглинання – квіткові помади.

На фармацевтичному ринку України як лікарські засоби ефірні олії не представлені, але широко застосовуються як засоби ароматерапії, косметології, парфумерії, як складову частину лікарських засобів.



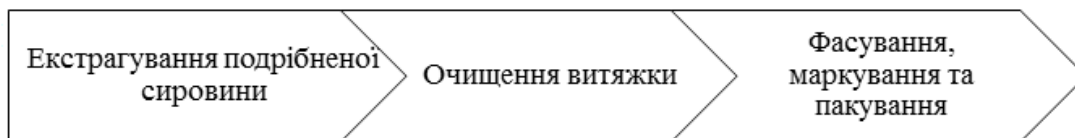
Рис. 14.13. Методи отримання ефірних олій [джерело: власна розробка]

Олійні екстракти (медичні олії) – це витяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або мінеральних. Комплекс біологічно активних речовин, що екстрагуються, має ліпофільну природу. Одержання олійних екстрактів здійснюють за двома схемами (рис. 14.14).

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагента і зниження температури перегонки. Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у результаті у випарнику отримують концентрат, який піддають купажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування не проводиться.

# Отримання медичних олій

## Екстрагування оліями



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

## Екстрагування леткими розчинниками



*Екстрагент: леткі органічні розчинники, зріджені гази*

*рослинна олія*

Рис. 14.14. Одержання олійних екстрактів [джерело: власна розробка]

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

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

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

Термін «*препарати із свіжих рослин*» об'єднує такі фітопрепарати, як *соки та екстракційні препарати*.

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

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

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

### ***Технологічні аспекти виробництва сумарних максимально очищених (новогаленових) препаратів***

*Новогаленові препарати* – група препаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від супутніх речовин. Новогаленові препарати класифікують за

складом, агрегатним станом, способом застосування (рис. 14.15) та джерелом походження.

Рідкі новогаленові препарати для внутрішнього застосування зазвичай є водно-спиртовими розчинами та іноді містять гліцерин, а ін'єкційні препарати зазвичай не містять спирту та гліцерину.

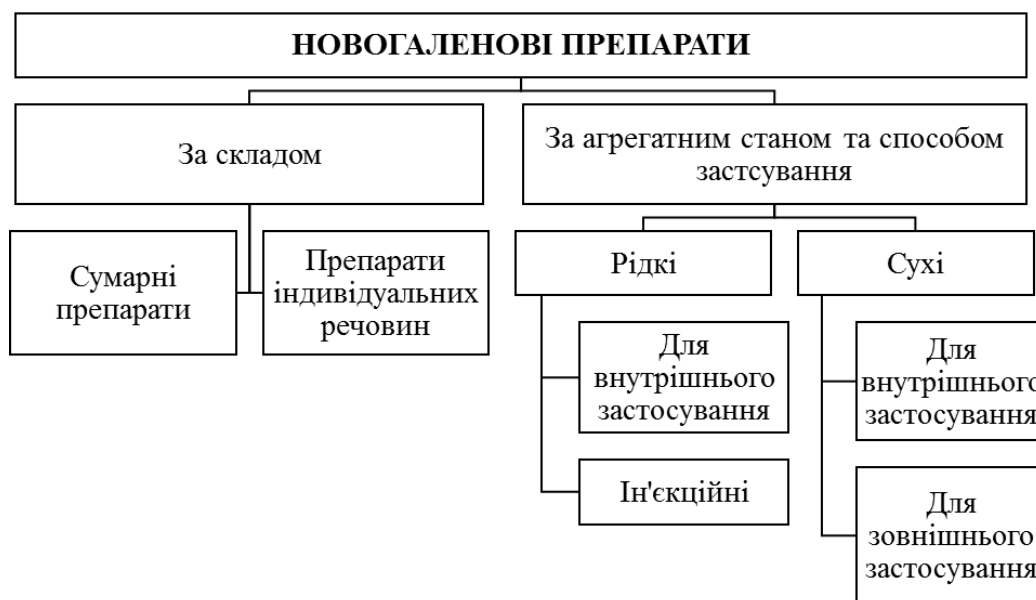


Рис. 14.15. Класифікація новогаленових препаратів [джерело: власна розробка]

Препарати індивідуальних речовин розділяють на:

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

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

Загальний процес отримання новогаленових препаратів має наступний вигляд (рис. 14.16):



Рис. 14.16. Технологія отримання новогаленового препарату [джерело: власна розробка]

На стадії очищення витяжки піддають послідовній обробці, метою якої є очищення і виділення комплексу діючих речовин у нативному стані або індивідуальних БАР, вільних від супутніх домішок (рис. 14.17).

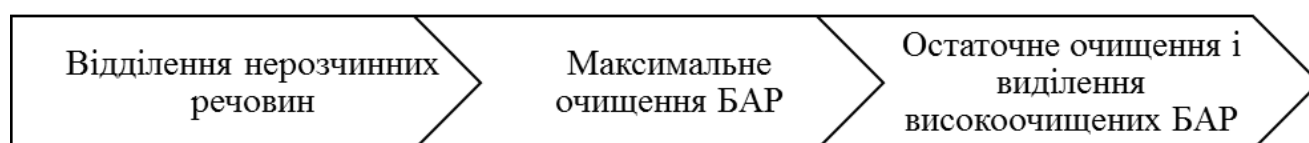


Рис. 14.17. Послідовність стадій очищення і виділення при виготовленні новогаленових препаратів [джерело: власна розробка]

### ***Аспекти виробництва комбінованих препаратів та препаратів біогенних стимуляторів***

*Багатокомпонентні фітопрепарати (комбіновані фітопрепарати)* – це різноманітні комбінації витяжок з ЛРС та інших лікарських речовин. На фармацевтичному ринку України представлені такі багатокомпонентні

фітопрепарати як «Імуновал» (містить висушений сік ехінацеї пурпурової та цинк), «Уролесан», «Седавіт» та інші.

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

*Біогенні стимулятори* – біологічно активні речовини, які утворюються в ізольованих тваринних і рослинних тканинах в процесі їх адаптації до несприятливих умов. Такі препарати при введенні до макроорганізму активують у ньому життєві процеси, підсилюють обмін речовин та підвищують фізіологічні функції організму.

До чинників, що сприяють утворенню біостимуляторів, відносять: низька температура (2-4°C); опромінення; перебування в темряві (для рослин); інтенсивна робота м'язів (для тварин); травматичні пошкодження (для тварин); дія токсичних доз деяких речовин (для тварин). Також біогенні стимулятори можуть вироблятися у живому організмі у період його адаптації до несприятливих умов.

Біогенні препарати розділяють на препарати рослинного, тваринного та мінерального походження (рис. 14.18).

Технологічний процес виготовлення препаратів біогенних стимуляторів характеризується індивідуальністю в залежності від особливостей сировини, діючих та допоміжних речовин, характеру та способу застосування препарату.

На сьогодні препарати біогенних стимуляторів є популярними засобами для лікування, самолікування та профілактики, які потребують широких досліджень згідно з сучасними стандартами доказової медицини.

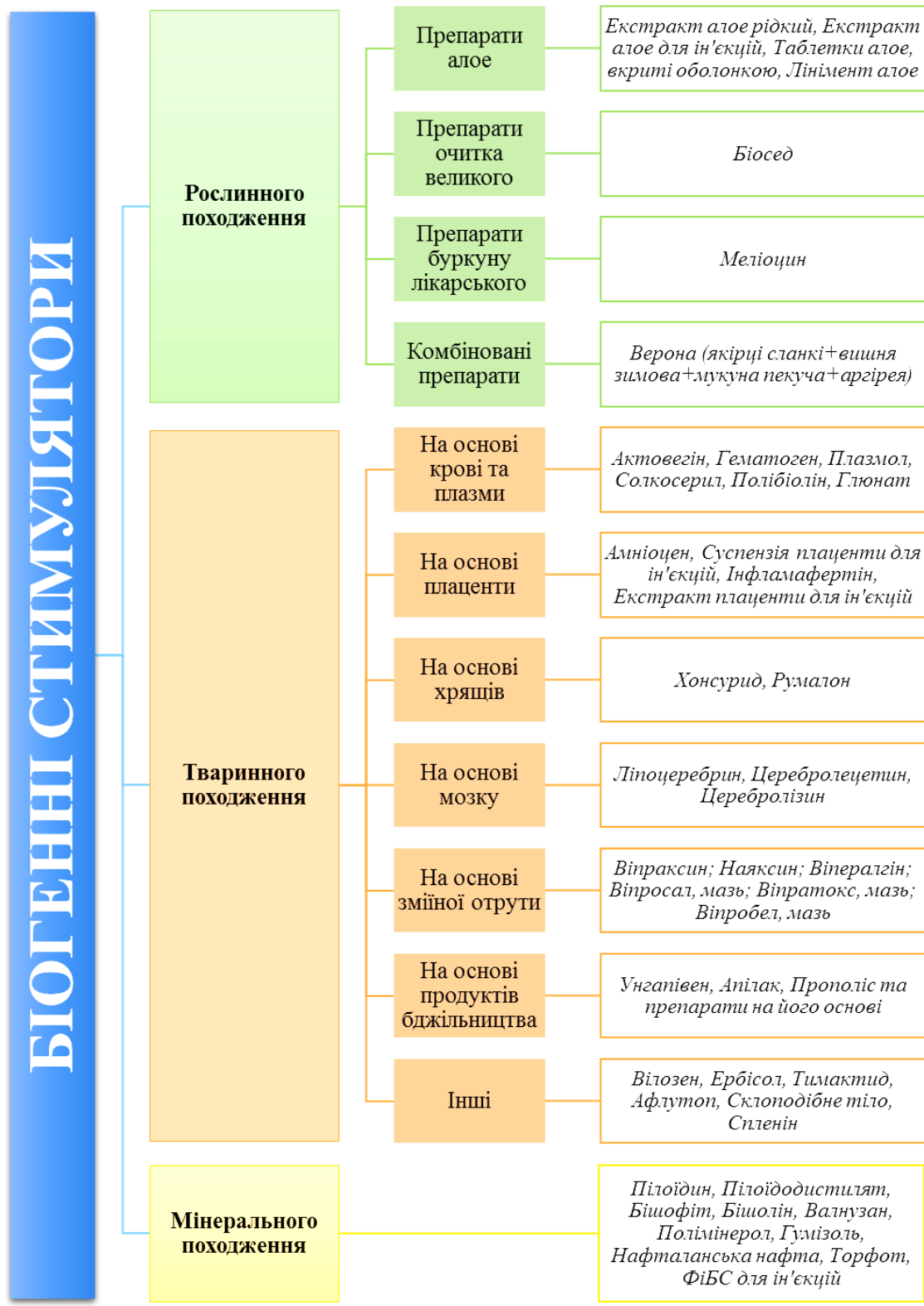


Рис. 14.18. Класифікація біогенних стимуляторів [джерело: власна розробка]

## *Список літератури*

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
5. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-3-3-2004>
6. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. №44. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/91510>

### *Основна*

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

### *Додаткова*

8. Proestos C. The Benefits of Plant Extract for Human Health [Електронний ресурс] / С. Proestos // Foods. – 2020. – № 9. – Режим доступу: doi:10.3390/foods9111653
9. Rotherham CCG good practice guidance on expiry dates of medicines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/Rotherham-CCG>
10. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
12. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

## **Тема самостійної роботи 15. Відмінності технології гомеопатичних і алопатичних ліків**

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати знання про алопатичні та гомеопатичні підходи до лікування та особливості виготовлення алопатичних та гомеопатичних засобів. Узагальнити знання щодо основних відмінностей у технології гомеопатичних та алопатичних препаратів.

### **Питання для самопідготовки**

1. Поняття про алопатію та алопатичні ліки. Особливості технології алопатичних препаратів.
2. Гомеопатія як метод терапії. Особливості технології гомеопатичних препаратів.
3. Порівняння алопатичних та гомеопатичних ліків. Відмінності у технології.

### **Інформаційний матеріал**

***Поняття про алопатію та алопатичні ліки. Особливості технології алопатичних препаратів.***

Термін *алопатія* (грецьк. «хворобливий стан») запропонований С. Ганеманом для визначення негомепатичних методів лікування, які спрямовані на протистояння дії шкідливих чинників та відповідним їм симптомам хвороби. Сьогодні алопатія – основний напрямок фармакотерапії більшості захворювань, а у разі невідкладних станів тільки алопатія дозволяє отримати позитивний терапевтичний ефект. Характерними ознаками алопатії є висока відтворюваність фармакологічних ефектів і результатів лікування, залежність ефекту від дози.

Основним алопатичний принципом є підхід «хвороба-ліки», тобто провокування в організмі пацієнта реакцій, які можуть блокувати симптоми

захворювань. Алопатичне лікування засноване на усуненні матеріальної причини хвороби та її наслідків, коли в організмі вже сталися певні зміни.

Виходячи з головних закономірностей виникнення та розвитку патологічного процесу, алопатія намагається пізнати етіологію та механізм розвитку хвороби і призначити патогенетичне лікування. Лікаря-алопата цікавить величина діапазону між терапевтичною і токсичною дією препарату, що є одним із головних критеріїв вибору оптимальної дози. Алопатія бере за основу каузальний характер розвитку хвороби, розглядає організм як цілісну систему, що контролює підтримання гомеостазу.

В алопатії симптоми – це ознаки, які характеризують різні прояви захворювання та визначають його специфіку. Вони є наслідком патологічного процесу і відіграють суттєву роль у встановленні етіології захворювання. Особливістю розробки алопатичних лікарських препаратів є те, що вони обов'язково оцінюються спочатку в експериментальних умовах (у дослідах на тваринах) і лише після цього підтверджуються клінічно. Тому спочатку знаходять потрібний ефект майбутнього препарату, а потім вивчають механізм його реалізації.

Дія лікарських препаратів спрямована на хворий організм з однією метою – запобігання порушенням функцій, які характеризують ті чи інші прояви патології. У разі застосування алопатичних препаратів механізми їх дії на окремі ланки патологічного процесу відомі або вивчаються. Таким чином, тактика алопатії спрямована на усунення причин захворювання та його клінічних проявів, і за умови правильного вибору лікарського препарату має протистояти факторам розвитку хвороби. Головним напрямком розвитку алопатії є удосконалення алопатичних препаратів та створення максимально ефективних і безпечних лікарських засобів.

На сьогодні існує декілька загальноприйнятих класифікацій алопатичних ліків, в основу яких покладені різні ознаки:

- агрегатний стан речовини (тверді, м'які, рідкі, газоподібні),
- шляхи введення (ентеральні, парентеральні),

- способи застосування (для внутрішнього застосування, для зовнішнього застосування, ін'єкційні та ін.),
- дисперсологічна характеристика тощо.

Поширеними є також є способи поділу ЛФ на препарати загальної (системної) і місцевої дії; для внутрішнього і зовнішнього застосування, дозовані і недозовані, аптечного (екстемпорального) та промислового виробництва.

Виробництво алопатичних ліків – складний процес, який включає належну розробку лікарського засобу та його доклінічні і клінічні дослідження, належну організацію виробництва від приміщень до персоналу та субстанцій, належне виготовлення та контроль якості, пакування та маркування лікарського засобу.

Під час виробництва алопатичного лікарського засобу на нього впливають фармацевтичні фактори – процеси, що мають місце при виготовленні ліків, а також компоненти ліків, що характеризуються тими чи іншими властивостями. До таких факторів відносять просту хімічну модифікацію, фізичний стан, технологічні процеси, природу та властивості допоміжних речовин та вид ЛФ.

Алопатичний лікарський засіб є складною фізико-хімічною системою, діалектичною єдністю лікарських речовин та фармацевтичних факторів.

### ***Гомеопатія як метод терапії. Особливості технології гомеопатичних препаратів***

*Гомеопатія* – метод лікування хвороби малими дозами ліків, які у великих дозах викликають у здорової людини ознаки даного захворювання.

Метою гомеопатичного лікування є стимулювання організму до самозцілення шляхом впливу на клітинному енерго-інформаційному рівні малих доз речовин, здатних у великих дозах викликати подібні симптоми у здоровому організмі. Гомеопатичні ліки добираються суворо індивідуально, із врахуванням реакції конкретного пацієнта. Перевагами гомеопатичного лікування є не тільки його безумовна ефективність, але також відсутність звикання та фармакологічної залежності, відсутність алергічної дії, кумуляції та токсичного впливу, а можливість виникнення побічних ефектів зведена до мінімуму.

Основними принципами гомеопатії є:

- *принцип або закон подібності* - «подібне лікується подібним»: речовина, що викликає у великих дозах певну сукупність симптомів у здорової людини, у малій дозі буде мати цілющу дію на людину, в якій спостерігаються такі самі симптоми, незалежно від причини, що їх викликала;

- *лікування малими дозами*;

- *виготовлення ліків методом потенціювання (динамізації)* – витікає з принципу лікування малими дозами. Ліки виготовляють шляхом послідовних розведень. Завдяки *гомеопатичній динамізації* відбувається пробудження в натуральних речовинах лікувальних властивостей та посилення дії ліків;

- *випробування ліків на здорових людях (прувінг)* – дію вивчають за допомогою випробувань лікарської речовини на здорових людях і тваринах, які проводять з використанням великих доз лікарських речовин – перших десятих, низьких, середніх і високих сотенних;

- *підбір ліків на основі гомеопатичної конституції* - особливостей психоемоційного, тканинного та органного стану людини, що визначаються спадковими факторами, пережитими подіями, стилем життя, оточенням та отриманим раніше лікуванням та є показаннями для призначення певного гомеопатичного препарату;

- *комплексний (системний) підхід до пацієнта*.

На сьогодні гомеопатія є визнаним методом лікування (альтернативна медицина) більш ніж у 70 країнах. В Україні номенклатура гомеопатичних ліків складає біля 2 тис. найменувань та регулярно поповнюється новими препаратами.

Гомеопатичні лікарські засоби класифікуються за агрегатним станом, за способом введення, за джерелами сировини та за особливостями дисперсної системи. У аптечному виробництві широко використовується класифікація за способом введення. Сучасні гомеопатичні засоби класифікують на *класичні гомеопатичні засоби* та *власне сучасні гомеопатичні засоби*.

Гомеопатичні ЛЗ виробляються шляхом послідовного розведення активної субстанції, що супроводжується динамізацією.

### ***Порівняння алопатичних та гомеопатичних ліків. Відмінності у технології***

У виготовленні будь-якого лікарського засобу можна виділити ряд основних стадій (рис. 15.1).



Рис.15.1. Загальна схема виготовлення лікарського засобу [джерело: власна розробка]

Як відомо, рецепти на гомеопатичні препарати мають певні особливості – виписуються у називному відмінку, а рецепти на алопатичні ліки – у родовому. Що стосується форми рецептурного бланку, у цьому гомеопатичні ліки не відрізняються від алопатичних.

Організація виготовлення гомеопатичних лікарських засобів здійснюється згідно чинного законодавства відповідно до вимог Належних практик. Приміщення та обладнання при виготовленні гомеопатичних ліків повинні задовольняти тим самим вимогам, що й при виготовленні алопатичних ліків.

При підготовці сировини та матеріалів слід звернути увагу на те, що більшість алопатичних препаратів виготовляються з фармацевтичних

субстанцій. Також алопатичні препарати містять комплекс допоміжних речовин – формотворчі та розчинники, стабілізатори, консерванти, барвники тощо, які впливають на їх фізико-хімічні, технологічні та фармакологічні властивості.

На відміну від алопатичних, гомеопатичні лікарські засоби містять мінімальну кількість допоміжних речовин. Найчастіше це вода очищена, спирт етиловий, гліцерин, лактоза та крохмаль, основи для мазей та ін. Іноді гомеопатичні лікарські засоби містять консерванти. Сировиною для гомеопатичних ліків є базисні препарати, отримані з речовин рослинного, тваринного, мінерального та синтетичного походження. Сировина повинна відповідати чинним вимогам нормативних документів щодо сировини для гомеопатичних лікарських засобів. Часто рослинна сировина, яка використовується в гомеопатії, відрізняється від тієї, яка використовується для отримання алопатичних ліків. Деякі сучасні гомеопатичні препарати виготовляються з виділень хворого організму (нозоди).

Приготування гомеопатичних ЛЗ здійснюється на основі посібника з опису і виготовлення ліків «Гомеопатичні лікарські засоби» Вільмара Швабе, який був дозволений для використання в гомеопатичних аптеках наказами МОЗ СРСР №88 від 03.03.1961 року і № 606 від 1962 року і Німецької гомеопатичної фармакопеї. Також вказівки щодо виготовлення гомеопатичних лікарських засобів містить чинна Державна Фармакопея України 2-го видання. Розведення та тритурації одержують з базового препарату за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Контроль якості гомеопатичних лікарських засобів утруднений через мінімальні дози діючих речовин, що містяться у препараті. Для визначення якісного складу та кількісного вмісту БАР у базисних препаратах використовують різні методики, у тому числі ВЕРХ. Якість гомеопатичних препаратів високих розведень забезпечується суворим дотриманням технологічного процесу.

Фасування, пакування та маркування гомеопатичних препаратів здійснюється відповідно до вимог чинного законодавства та належних практик.

Суттєві відмінності є у застосуванні гомеопатичних та алопатичних препаратів. При традиційному лікуванні відбувається атака на симптоми, які, з точки зору гомеопатів, є тільки свідомством боротьби організму з хворобою. Багато традиційних (алопатичних) препаратів також мають негативний вплив, викликаючи нові ятрогенні симптоми (побічні ефекти), які потрібно корегувати іншими препаратами – іноді пацієнти приймають до 10 препаратів одночасно.

Під час гомеопатичного лікування кількість ЛП має бути мінімальною, не більше 2-3 препаратів у одному рецепті. Не рекомендується призначати відразу декілька засобів в низьких розведеннях, а також ліки з рослин однієї ботанічної групи. Крім того, треба враховувати взаємодію і сумісність ліків при одночасному прийомі. Поєднання в одному рецепті двох несумісних препаратів дає негативний ефект. Якщо виписані в рецепті ліки несумісні, то їх пропонують приймати в різні дні. Так само по днях можна розподіляти ліки двох рецептів, наприклад, при необхідності лікувати два захворювання.

Здоров'я з точки зору алопатії – це відсутність симптомів захворювання, але досягнення такого результату може полягати у тривалому застосуванні лікарських препаратів, які часто викликаючи побічні ефекти.

Здоров'я з точки зору гомеопатії – це добре збалансований організм, який здатний подолати фізичний, психічний, емоційний або викликаний навколишньою обстановкою стрес.

Класичний гомеопатичний метод включає в себе ретельну оцінку стану пацієнта, а не хвороби.

Гомеопатичний препарат стимулює відгук аналогічним ефективним способом, а не повторним використанням великих доз, що згладжує симптоми хвороби. У препараті може майже не бути слідів вихідної речовини, якщо вона була розчинена і пройшла струшування, яке приводиться для того, щоб препарат став гомеопатично ефективним.

Гомеопатичне лікування одного й того ж патологічного процесу у різних хворих може відрізнитися, оскільки в першу чергу відповідає не морфологічному субстрату захворювання, а особливостям організму. Ці

кардинальні відмінності визначають принципи призначення лікарських засобів: в алопатії – протистояти дії пошкоджуючих факторів і відповідним їм симптомам захворювання, в гомеопатії – стимулювати комплекс ознак, що визначають конституційні особливості організму, в тому числі його реакції на пошкоджуючий фактор. Тому гомеопатичний засіб у фізіологічних умовах (у здорової людини певної конституції) повинен викликати появу тих же ознак, які спостерігаються у хворої людини, тобто вони повинні бути подібними.

Відповідно до уявлень гомеопатів, симптоми захворювання, які проявляються в міру прогресування, відповідають індивідуальним особливостям реагування організму на розвиток патології і пов'язані з формуванням захисних реакцій, направлених на підтримку компенсації або виліковування. У міру розвитку і важкості захворювання ознаки його зміщаються з поверхні в глибину організму і пошкоджують при цьому різні органи і тканини. У свою чергу процес одужання розвивається у зворотному напрямку: зсередини – назовні і згори – до низу.

Різним препаратам властивий двофазний характер фармакологічного ефекту за типом «стимуляція – пригнічення» однієї і тієї ж біологічної функції залежно від дози. У наш час доведено, що таке явище є загальним механізмом реагування біологічних систем. Протилежна направленість ефекту, яка залежить від дози, властива не тільки лікарським препаратам, але й зумовлена іншими факторами навколишнього середовища.

Ганеман пояснив, що в результаті взаємодії лікарської речовини й організму в останньому відбуваються реакції двох типів:

1. «Першочергова дія» – це ефекти, які визначаються ЛП і реакцією на нього «життєвих сил», які «відіграють спочатку просто страждальну роль нібито мимоволі відтворюючи і виносячи прояви зовнішньої сили» (ліків).

2. Сума реакцій організму, що формується у відповідь на дію лікарського засобу («сила організму, здатна протидіяти іншому впливу»).

Існує принципова різниця між реакціями першого і другого типів. Вона залежить від сили впливу. «Первинні» симптоми виступають на перший план під

впливом порівняно високих доз препаратів, «вторинні» – при дії малих доз. Обидві групи симптомів мають протилежний характер і включають стимуляцію або пригнічення однієї і тієї ж функції організму. Причому при дії великих доз спостерігається перевага «первинних» симптомів яка пригнічує дію «вторинних», і, навпаки, малі дози сприяють реалізації «вторинних» симптомів, тоді як «первинні» відсутні.

Лікарі-алопати як основний критерій розглядають перший тип реакцій, тобто «первинні» симптоми. За проявом цих реакцій визначають фармакологічну характеристику препарату і його належність до тієї чи іншої групи лікарських речовин: жарознижувальні, гіпотензивні, антиангінальні та інші. На основі цього алопати підбирають препарати за їх відповідністю окремим етапам захворювання (патогенезу) або його симптомам.

Підхід гомеопатів до лікування інший, заснований на постулаті: якщо первинні симптоми, визначені дією великих доз ліків і встановлені на здорових людях, відповідають проявам патології і властиві особі хворого, то малі дози цього препарату, які обумовлюють протилежний ефект («вторинні» симптоми) будуть викликати нормалізацію стану і одужання. Тому прояви тих особливостей індивідуума, які характерні для властивого йому лікувального патогенезу і, відповідно, гомеопатичного препарату, нагадують симптоми побічної дії алопатичних препаратів, ознаки їх кумуляції або передозування. Цю закономірність можна виявити при аналізі дії лікарських речовин, однаково застосовуваних як в алопатії, так і в гомеопатії.

Причиною домінування алопатії є те, що традиційні фармпрепарати досить швидко усувають симптоми захворювань. У результаті дуже часто створюється оманливе враження, що хвороба відступила тоді, як насправді вона заганняється вглиб, породжуючи різні ускладнення або приймаючи хронічну форму перебігу.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробни медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

### *Основна*

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

### *Додаткова*

1. Гуцол Л. П. Розвиток застосування методу гомеопатії як один із шляхів поліпшення задоволеності пацієнтів медичною допомогою / Л. П. Гуцол // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 63-65
2. Лисенюк В. П. Основи рефлексотерапії, фітотерапії та гомеопатії: підручник для студентів вищих учбових закладів України IV рівня акредитації / В. П. Лисенюк. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2010. – 424 с.