

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Борисюк, І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В.

Навчальний посібник до
**«ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ -
ТВЕРДИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФОРМ»**

(для самостійної роботи)

Навчально-методичний посібник з предмету
«ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ»
(ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ)
(для самостійної роботи).

Одеса
2022

UDC615.45:661.122

Рекомендовано ЦМК

(протокол № __)

Автори: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В.,

Рецензент:

Посібник до практичних занять з технології ліків (промислова технологія) / Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В. - Одеса, ОНМедУ., 2022. – С.-46.

Відповідно до змісту програми «Технологія наркотиків», у цьому посібнику представлені основні теоретичні питання, необхідні для проходження курсу, а також тестові завдання для перевірки засвоєння учнями навчального матеріалу.

Видання рекомендовано для студентів фармацевтичних факультетів, а також для студентів медичних вузів.

UDC615.45:661.122

© Борисюк І.Ю.,

Фізор Н.С.,

Замкова А.В.

2022©

ОНМедУ, 2022

ЗМІСТ

ВСТУП.....
СУЧАСНЕ ВИРОБНИЦТВО ТВЕРДИХ ЛЕКАРСЬКИХ ФОРМ. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ.....
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....
СЛОВНИК ТЕРМІНОЛОГІЇ.....
УКРАЇНСЬКО-АНГЛІЙСЬКИЙ СЛОВНИК ТЕРМІНОЛОГІЇ.....

Здоров'я людини залежить від наявності безпечних, ефективних та доступних ліків. Вибір лікарської форми, способу її введення в організм є важливим завданням фармакотерапії. Правильно підібрана лікарська форма є запорукою успіху лікування, що пов'язано з біофармацевтичними властивостями препарату, самопочуттям пацієнта, особливостями його організму. Тому перед фармацевтичною промисловістю стоїть завдання збільшення асортименту та підвищення якості готових ліків.

В даний час важливою проблемою фармацевтичної технології є подовження тривалості дії ліків. Останнім часом було досягнуто ряд успіхів у розробці нових методів доставки ліків. Разом зі створенням нових лікарських форм і ліків у всьому світі розвиваються нові технології та обладнання

Метою дисципліни «Технологія ліків» (промислова технологія) є надання студентам теоретичних знань про тенденції розвитку фармацевтичного виробництва.

Ця дисципліна включає 5 лекцій (10 год.), 20 практичних занять (40 год.), вісімдесят годин самостійної роботи студентів.

Цей посібник складається з п'яти тем. Після закінчення кожного блоку студентам пропонується тест на самоперевірку знань. Тест включає тестові запитання «Крок-2». На кожне запитання є 5 варіантів відповідей, з яких правильних лише 1. Якщо учень правильно відповів на 80% запитань, матеріал засвоєно добре, 80% - добре, 90% - відмінно. Якщо правильних відповідей менше семи, рекомендується опрацювати текст блоку повторно.

Також наведено глосарій термінів, які зустрічаються в даному підрозділі з поясненням їх значення та питань, які виносяться на семінар.

Тема 1

СУЧАСНЕ ВИРОБНИЦТВО ТВЕРДИХ ЛЕКАРСЬКИХ ФОРМ. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Контрольований випуск ліків

Основною проблемою фармацевтичної технології є подовження часу дії препаратів, що в багатьох випадках має подовжене утримання суворо деяких концентрацій препаратів у біорідинах і тканинах організму.

Оцінка переваг контрольованого вивільнення ліків, розробка багатьох нових систем з контрольованим вивільненням, а також зацікавленість великих фармацевтичних підприємств у захисті лікарських засобів, що надходять на ринок, привели до зростання інтересу до цього типу лікарських форм. Більшість продуктів із контрольованим вивільненням, які зараз продаються на ринку, включають діуретики, серцево-судинні та респіраторні препарати, а також сполуки, що діють на центральну нервову систему (ЦНС). Менше уваги приділяли антимікробним препаратам.

Ліки пролонгованої дії можна досягти шляхом зміни хімічної структури лікарської речовини (комплексування, полімеризація, етерія), за рахунок вибору носії з певними властивостями, зміни в'язкості розчину, вибору типу лікарської форми.

У будь-якому випадку, метою контролю над доставкою ліків є досягнення більш ефективних методів лікування, усуваючи можливість як недостатнього, так і передозування. З іншого боку, використовувані системи контрольованої доставки можуть включати:

- підтримання бажаного діапазону рівнів препарату;
- потреба в меншій кількості адміністрацій;
- оптимальне використання розглянутого препарату;
- і підвищення комплаєнсу пацієнтів.

Хоча ці переваги можуть бути значними потенційними недоліками, не можна ігнорувати: можливу токсичність або небіосумісність використовуваних матеріалів, небажані побічні продукти розпаду, будь-яка операція, необхідна для імплантації або видалення системи, ймовірність дискомфорту пацієнта від пристрою для доставки, і вища вартість систем з контрольованим вивільненням порівняно з традиційними фармацевтичними препаратами.

Забезпечення контролю над доставкою ліків може бути основним фактором, коли традиційні оральні або ін'єкційні лікарські форми не можна використовувати. Сюди входять ситуації, що вимагають повільного вивільнення водорозчинних ліків, швидкого вивільнення малорозчинних ліків, доставки ліків до певних місць, доставки ліків за допомогою систем наночастинок,

доставки двох або більше агентів з однаковою рецептурою та систем на основі носіїв, які можуть розчинятися або деградувати і легко видаляються. Ідеальна система доставки ліків повинна бути інертною, біосумісною, механічно жорсткою, зручною для пацієнта, здатною досягати високого навантаження, безпечною від випадкового вивільнення, простою у введенні та видаленні, легкою у виготовленні та стерилізації.

В останні роки рецептури з контрольованою доставкою ліків і полімери, що використовуються в цих системах, стали набагато більш досконалішими, з можливістю зробити більше, ніж лише подовжити ефективний період вивільнення для конкретного лікарського засобу. Наприклад, існуючі системи з контрольованим вивільненням можуть реагувати на зміни в біологічному середовищі і доставити — або припинити дію. У традиційних таблетках або ін'єкціях рівень препарату в крові відповідає профілю, показаному на рис. 1.1 (А). Кількість, яка підвищується після кожного введення препарату, полягає в тому, що рівень агента в крові повинен залишатися між максимальним значенням, яке може представляти токсичний рівень, і мінімальним значенням, нижче якого препарат більше не діє. У системах контрольованої доставки ліків, призначених для тривалого введення, рівень препарату в крові відповідає профілю, показаному за місяць (Lupron Depot) до 5.

В останні роки рецептури з контрольованою доставкою ліків і полімери, що використовуються в цих системах, стали набагато більш досконалішими, з можливістю зробити більше, ніж лише подовжити ефективний період вивільнення для конкретного лікарського засобу. Наприклад, існуючі системи з контрольованим вивільненням можуть реагувати на зміни в біологічному середовищі та доставити — або перестати зменшуватися до наступного введення. Основний момент із традиційним залишається незмінним, між бажаним максимумом і мінімумом, протягом тривалого періоду. Залежно від рецептури та застосування, цей час може тривати від 24 годин (Procardia XL) до 1 року (Norplant).

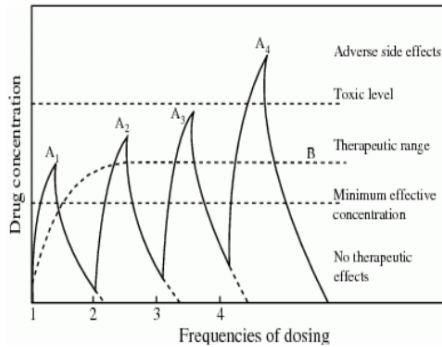


Рис. 1.1. Профілі концентрації ліків у системному кровообігу в результаті прийому серії багаторазових доз традиційної системи доставки ліків (A_1 , A_2 , ...) у порівнянні з ідеальним профілем концентрації ліків (B).

Метою багатьох оригінальних систем контрольованого вивільнення було досягнення профілю доставки, який давав би високий рівень препарату в крові протягом тривалого періоду доставки — на основі цих змін. Крім того, були розроблені матеріали, які повинні призвести до цільових систем доставки, які можуть спрямовувати конкретну рецептуру до певної клітини, тканини або місця, куди має бути доставлений препарат, який він містить. Поки велика частина цієї роботи все ще знаходиться на ранніх стадіях, нові технології пропонують можливості, які вчені лише почали досліджувати.

Переваги контрольованого вивільнення ліків. Висока вартість лікарських форм із контрольованим вивільненням може бути виправданою лише за умови, що вони можуть дати терапевтичні переваги, а саме:

- покращення підтримки рівня терапевтичних препаратів в кровообігу;
 - знижена частота дозування;
 - знижені коливання рівня циркулюючих препаратів;
 - підвищена зручність для пацієнта;
 - скорочення часу догляду за хворим;
 - менше дозування вночі
- більш однорідна фармакологічна реакція
- зменшення подразнення ШКТ;

- та зменшення побічних ефектів.

Другий з них, зменшена частота дозування, часто вважався достатнім обґрунтуванням для розробки лікарської форми з контрольованим вивільненням, але став неприйнятним як єдиний критерій. Це зрозуміло, враховуючи нинішній акцент на стримуванні витрат у сфері охорони здоров'я.

Недоліки контрольованого вивільнення ліків. Можливі недоліки лікарських форм із контрольованим вивільненням включають можливість скидання дози, менш легке коригування дози, підвищений потенціал метаболізму першого проходження через печінку, можливу затримку початку дії, можливо меншу доступність системи та обмежений час вивільнення препарату (або час перебування препарату). рецептури в оптимальній області(-ях) всмоктування шлунково-кишкового тракту.

Демпінг дози, або ненавмисне швидке вивільнення препарату, є значущим для сильнодіючих препаратів з цим вузьким терапевтичним індексом. Належна виробнича практика (GMP) зазвичай знижує ймовірність цього. Точне коригування дози часто утруднено з препаратами з контрольованим вивільненням. Таблетки з контрольованим вивільненням, які використовують матрицю гранул, можна розділити, щоб зменшити дозу, але таблетки повторної дії або пристрої осмотичного насоса втрачають свої властивості з контрольованим вивільненням після руйнування лікарської форми. При застосуванні препаратів, які виводяться печінкою, може спостерігатися посилення метаболізму при першому проходженні, але лише якщо печінковий кліренс є насиченим після швидкого всмоктування із звичайних лікарських форм. Знижена системна доступність є звичайним явищем для дозованих форм із контрольованим вивільненням, доступність загалом становить 80-85% від звичайних препаратів. Обмежений час перебування в шлунково-кишковому тракті є потенційним недоліком перорального продукту з контрольованим вивільненням, і це відрізняє пероральний прийом від інших лікарських форм із контрольованим вивільненням (наприклад, пластирів на шкірі, які можуть забезпечити повільне вивільнення препарату протягом тривалого періоду).

Препарати, непридатні для контрольованого вивільнення. Деякі препарати непридатні для складів із контрольованим вивільненням. Типові характеристики таких препаратів включають короткий біологічний період напіввиведення, тривалий біологічний період напіввиведення, сильнодіючий препарат з вузьким терапевтичним індексом, велику дозу, погано всмоктується, низьке або повільне розчинення, активне всмоктування, час дії не такий, як у рівень циркулюючого препарату та інтенсивний метаболізм першого проходження.

Лікарська форма з контрольованим вивільненням має короткий біологічний період напіввиведення, <2 год, або при введенні у великих дозах може знадобитися містити надмірно велику кількість ліків. Тривалий біологічний період напіввиведення лікарського засобу (>8 год) зазвичай достатньо підтримується в організмі від звичайних доз, і пролонгований вивільнення не є необхідним. Включення повільно розчиняються сполук у склад із контрольованим вивільненням, ймовірно, буде контрпродуктивним, оскільки розчинення все одно обмежує швидкість. Застосування таких препаратів, як варфарин, фармакологічний ефект якого продовжений порівняно з профілем крові, не дає терапевтичної переваги. Включення таких сполук, як деякі бета-лактамі антибіотики, фторурацил та деякі амінокислоти, які, здається, всмоктуються переважно з проксимального відділу кишечника, ймовірно, знизить їх ефективність і досягне незначного або зовсім не пролонгує ефект. Виходячи з того, що було сказано раніше, якщо препарат зазнає насиченого метаболізму першого проходження від звичайних доз, його системна доступність може бути знижена після контрольованого вивільнення.

Хоча наведені вище аргументи надають загальні правила корисності, є багато винятків. Нітрогліцерин має біологічний період напіввиведення менше 0,5 год. Зазвичай вважається, що він погано всмоктується і швидко метаболізується в печінці, з очевидними наслідками першого проходження. Однак на ринку продається велика кількість препаратів з контрольованим пероральним прийомом нітрогліцерину. Низькі рівні циркулюючого нітрогліцерину, отриманого з цих продуктів,

мабуть, забезпечують адекватну профілактику нападів стенокардії, але не гострих епізодів стенокардії.

Останнім часом було зроблено багато прогресів у розробці нових методів доставки ліків.

Ці методи здатні регулювати швидкість доставки ліків, підтримувати тривалість терапевтичної дії та/або орієнтувати доставку ліків до певного

тканина. Ці досягнення вже привели до розробки кількох нових систем доставки ліків, які могли б забезпечити одну або декілька з наступних переваг:

1. Контрольоване введення терапевтичної дози з бажаною швидкістю доставки
2. Підтримка концентрації препарату в межах оптимального терапевтичного діапазону протягом тривалого періоду лікування
3. Максимізація співвідношення ефективність-доза
4. Зменшення несприятливих побічних ефектів
5. Мінімізація необхідності частого прийому дози
6. Підвищення відповідності пацієнтам

Виходячи з технічної складності систем доставки ліків з контрольованим вивільненням (CrDDS), які були представлені на ринку або знаходяться в стадії активної розробки, CrDDS можна класифікувати таким чином:

1. Системи доставки ліків із запрограмованими швидкостями
2. Системи доставки ліків з модуляцією активації
3. Системи доставки ліків, що регулюються зворотним зв'язком
4. Системи доставки ліків, орієнтовані на сайт

Далі викладено та обговорено наукові концепції та технічні принципи розробки цього нового покоління систем доставки ліків.

Попередньо запрограмовані системи доставки ліків. У цій групі CrDDS вивільнення молекул ліків із систем доставки було попередньо запрограмовано з певним профілем швидкості. Це досягається конструкцією системи, яка контролює молекулярну дифузію молекул ліків у та/або через бар'єрне середовище всередині або навколо системи доставки. Часто дотримуються

законів дифузії Піка. Ці CrDDS можна також класифікувати наступним чином:

1. Системи доставки ліків із контрольованою проникненням полімерної мембрани
2. Системи доставки ліків з полімерною матрицею, керовані дифузією
3. Полімерні (мембранні/матричні) системи доставки ліків гібридного типу
4. Системи доставки ліків із управлінням мікрорезервуаром

Системи доставки ліків із контрольованою проникненням полімерної мембрани. У цьому типі CrDDS лікарська форма повністю або частково інкапсульована у відсіку резервуара для ліків, поверхня якого вивільняє ліки покрита полімерною мембраною, що регулює швидкість. Резервуар лікарського засобу може бути твердими частинками лікарського засобу, дисперсією твердих частинок лікарського засобу або концентрованим розчином лікарського засобу в рідкому або твердому диспергувальному середовищі. Полімерна мембрана може бути виготовлена з однорідного або гетерогенного непористого полімерного матеріалу або мікропористої або напівпроникної мембрани. Інкапсуляція лікарської форми усередині відсіку резервуара може бути здійснена шляхом формування, капсулювання, мікроінкапсуляції або іншими методами. Можуть бути виготовлені системи доставки ліків різних форм і розмірів.

Вивільнення молекул ліків з цього типу CrDDS контролюється із заздалегідь запрограмованою швидкістю шляхом модуляції коефіцієнтів розподілу (коефіцієнтів розподілу для міжфазного розподілу молекул ліків від резервуара до мембрани та від мембрани до водного дифузійного шару), дифузійність молекули лікарського засобу в мембрані, що регулює швидкість, і водному дифузійному шарі, мембрані, що регулює швидкість, і товщині мембрани. Для мікропористої мембрани, пористість і звивистість пір в мембрані слід включати в оцінку дифузійності молекул лікарського засобу в мембрані, що регулює швидкість, і товщині мембрани.

Кілька CrDDS цього типу були успішно пошкоджені.

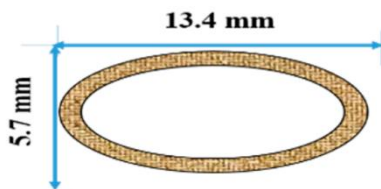


Рис. 1.2. Схематична ілюстрація блоку системи Ocuserт

Система Transderm-Nitro7. У цій трансдермальній терапевтичній системі з контрольованим вивільненням резервуар ліків, який є дисперсією тритурату нітрогліцеринлактози в силіконовій (медичної) рідини, інкапсульований в еліпсоїдному лікуванні глаукоми.

Система Ocuserт®. У цій окулярній вставці з контрольованим вивільненням резервуар препарату являє собою тонкий диск з пілокарпін-альгінатного комплексу, затиснутий між двома прозорими дисками мікропористої мембрани, виготовленої із сополімеру етилен-вінілацетату (рис. 1.2). Мікропористі мембрани дозволяють слізній рідині проникати у відсік резервуара лікарського засобу для розчинення пілокарпіну з комплексу. Потім молекули пілокарпіну вивільняються з постійною швидкістю 20 або 40 нг/год для тонкого пластиру у формі 4-7 днів. Резервуар з лікарським засобом затиснутий між непроникним для лікарських засобів металевим пластиком ламінатом, як підтримкою, і постійною поверхнею проникної для лікарських засобів мембрани, що контролює швидкість, із сополімеру етилен-вінілацетату (рис. 1.3). Цей пристрій виготовляється методом лиття під тиском. Тонкий шар силіконового клею додатково наноситься на мембрану, яка проникає для ліків, так що досягається і підтримується тісний контакт поверхні, що вивільняє ліки, з поверхнею шкіри. Він розроблений так, щоб нітрогліцерин доставлявся трансдермально зі швидкістю 0,5 (мг/см²)/добу для щоденного полегшення стенокардії.

Ця ж технологія була використана при розробці наступного:

1) системи Estraderm®, яка вводить контрольовану дозу естрадіолу трансдермально протягом 3-4 днів для полегшення

постменопаузального синдрому та остеопорозу; 2) система Duragesic, яка забезпечує трансдермальне контрольоване введення фентанілу, потужного наркотичного анальгетика, для полегшення хронічного болю на 72 години; і 3) система Androderm*, яка забезпечує трансдермальне контрольовану доставку тестостерону через шкіру поза мошонкою для 24-годинної замісної терапії пацієнтів із дефіцитом тестостерону.

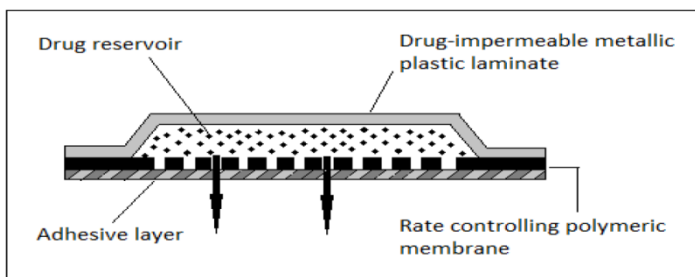


Рис. 1.3 - Поперечний розріз системи Transderm-Nitro

Полімерні матричні системи доставки ліків, керовані дифузією. У цьому типі CrDDS резервуар лікарського засобу є в'язким рідким (або напівтвердим) полімером з подальшим зшиванням полімерних ланцюгів або 2) змішуванням твердих речовин лікарського засобу з розплавленим полімером при підвищеній температурі. Отриману лікарсько-полімерну дисперсію потім формують або екструдують для утворення пристроїв для доставки ліків різних форм і розмірів, призначених для конкретного застосування. Його також можна виготовити шляхом розчинення лікарського засобу та полімеру в звичайному розчиннику з наступним випарюванням розчинника при підвищеній температурі та/або під вакуумом у формі.

Вивільнення молекул лікарського засобу з цього типу CrDDS можна контролювати із заздалегідь запрограмованою швидкістю, контролюючи рівень завантаження та розчинність полімеру лікарського засобу та його дифузії в полімерній матриці. Кілька CrDDS цього типу були успішно продані для терапевтичного використання, а деякі представники описані пізніше для ілюстрації.

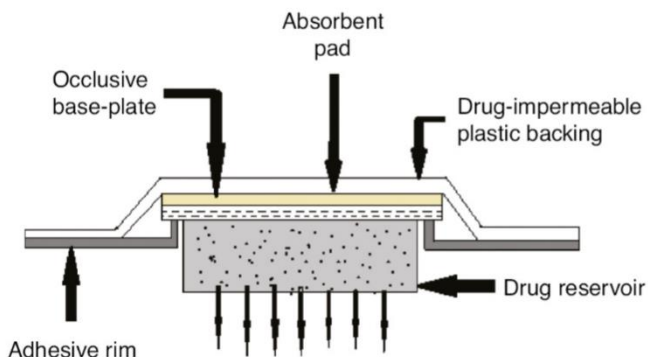


Рис. 1.4. Поперечний розріз системи Nitro-Dur®, що показує різні структурні компоненти.

Система Nitro-Dur®. Ця трансдермальна терапевтична система з контрольованим вивільненням виготовляється шляхом спочатку нагрівання водного розчину водорозчинного полімеру, гліцерину та полівінілового спирту, а потім зниження температури суміші для утворення полімерного гелю. Тритурат нітрогліцерину/лактози диспергується в гелі, а потім суміш твердіє при кімнатній температурі, утворюючи полімерний диск з лікувальним засобом методом формування та нарізки. Після монтажу на непроникний для лікарських засобів металевий пластиковий ламінат виготовляють трансдермальну терапевтичну систему типу пластиру з клейовим обідком, що оточує лікарський диск (рис. 1.4). Призначений для нанесення на неушкоджену шкіру для забезпечення безперервної трансдермальної інфузії нітрогліцерину в добовій дозі $0,5 \text{ мг/см}^2$ для профілактики стенокардії..

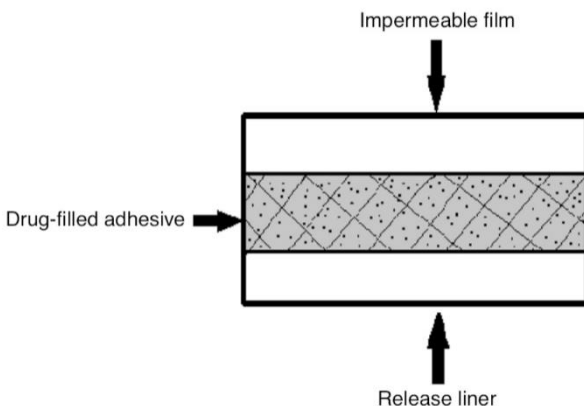


Fig. 1.5. Поперечний розріз Nitro-Dur II, що показує різні структурні компоненти.

Резервуар лікарського засобу також можна сформувати шляхом безпосереднього диспергування препарату в адгезивному полімері, такому як полі(ізобутилен) або полі(акрилатний) клей, після чого нанесений лікарський клей шляхом відливання розчинником або розм'якшення на плоский аркуш, непроникний для ліків. підтримка для формування одно- або багат шарового резервуара ліків. Цей тип трансдермального CrDDS (TDD) найкраще ілюструється розробкою та маркетингом системи TDD, що вивільняє ізосорбід динітрат, під назвою Frandol* tape, Тоаеіуо/Үамапouchі в Японії, а також системи TDD, що вивільняє нітрогліцерин, це назва Nitro. -Dur® IT-система від Key в США, для лікування стенокардії один раз на добу. Це друге покоління системи TDD (Nitro-Dur II) також отримало схвалення FDA для маркетингу. Nitro-Dur II вигідно відрізняється від Nitro-Dur (рис. 1.5) і поступово замінив Nitro-Dur першого покоління з ринку.

Крім того, ця ж технічна основа була використана при розробці наступного: 1) систем Habitrol® і Nicotrol®, які забезпечують контрольовану дозу нікотину трансдермально протягом 24 годин для припинення паління; 2) система Minitran®, яка вводить трансдермально контрольовану дозу нітрогліцерину протягом 24 год для купірування нападів стенокардії; 3) Система Testoderm®, яка забезпечує контрольовану доставку тестостерону

для трансдермального проникнення через шкіру мошонки для замісної терапії пацієнтів із дефіцитом тестостерону протягом 24 год; і 4) система Climara, яка забезпечує контрольовану доставку 170-естрадіолу для трансдермального проникнення для лікування вазомоторних систем, пов'язаних з менопаузою, раз на тиждень.

Щоб покращити профілі вивільнення ліків, цей CrDDS, керований дифузією полімерної матриці, можна модифікувати, щоб рівень завантаження ліків змінювався поступово, щоб утворити градієнт резервуара лікарського засобу вздовж дифузійного шляху в полімерній матриці. Таким чином досягається постійний профіль вивільнення ліків. Цей тип CrDDS найкраще ілюструє система Deponit®, що вивільняє нітрогліцерин (рис. 1.6), вперше продана Pharma-Schwartz/Lohmann в Європі.

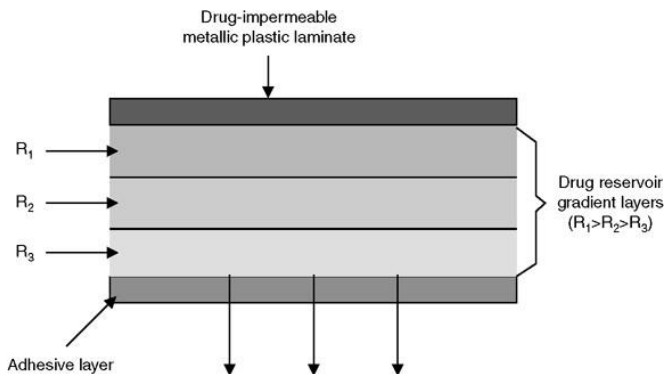


Рис. 1.6 - Вид у поперечному перерізі блоку системи Deponit*

Крім того, нещодавно було продемонстровано, що вивільнення лікарського засобу, такого як пропранолол, із системи TDD на основі багатошарового клею можна підтримувати на кінетиці нульового порядку шляхом контролю розподілу розмірів частинок кристалів ліків у різних шарах клею. матриця.

Полімерні (мембранні/матричні) гібридні системи доставки ліків. Цей тип CrDDS розроблено для поєднання постійної кінетики вивільнення ліків систем доставки ліків із контрольованою проникненням полімерної мембрани з механічною перевагою

систем доставки ліків із контрольованою дифузією полімерної матриці. Профіль вивільнення препарату із системи доставки ліків типу сендвіч є постійним.

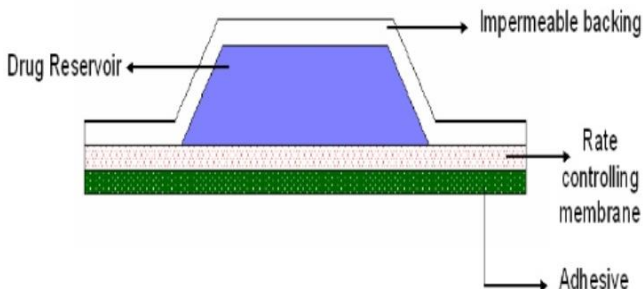


Fig. 1.7. Поперечний розріз різних структурних компонентів у системах Transderm-Scop® і Catapres-TTS®.

Прикладом гібридної системи є розробка трансдермальних терапевтичних систем, що вивільняють клонідин і скополамін (Catapres-TTS® і Transderm-Scop® (рис. 1.7), до яких для покриття поверхні додається полімерна мембрана, що контролює швидкість, що не містить ліків. полімерної матриці, що диспергує ліки, і, таким чином, вивільнення молекул лікарського засобу контролюється проникненням через мембрану замість дифузії матриці.

Системи доставки ліків, керовані розділами мікрорезервуарів. У цьому типі CrDDS резервуар лікарського засобу являє собою суспензію твердих частинок лікарського засобу у водному розчині полімеру, що змішується з водою, як поліетиленгліколі. Це утворює однорідну дисперсію багатьох дискретних, недоступних мікроскопічних резервуарів ліків у біосумісному полімері, як-от силіконові еластомери (рис. 1.8). Мікродисперсність досягається шляхом застосування високоенергетичної техніки диспергування. Різні форми та розміри пристроїв для доставки ліків можуть бути виготовлені з цього мікрорезервуарного типу CrDDS методами формування або екструзії. Залежно від фізико-хімічних властивостей ліків і бажаної швидкості вивільнення ліків, пристрій може бути додатково

покритий шаром біосумісного полімеру, щоб змінити механізм і швидкість вивільнення ліків.

Вивільнення лікарського засобу з CrDDS типу мікрорезервуару може відбуватися за процесом контролю розчинення або матричної дифузії, залежно від відносної величини розчинності лікарського засобу в/рідких відсіках і в полімерній матриці. Представники цього типу CrDDS наведені нижче.

Нітродискова система.* У цьому трансдермальному CrDDS (рис. 1.8) резервуар лікарського засобу являє собою суспензію тритурату нітрогліцерину/лактози у водному розчині 40% поліетиленгліколю 400. Його гомогенно диспергують високоенергетичною технікою змішування з ізопропілпальмітатом шкіри, підсилювач проникнення, у суміші в'язкого силіконового еластомеру та каталізатора. Отриману лікарсько-полімерну дисперсію потім формують *in situ* у твердий лікарський диск на непроникному для лікарських засобів металевому пластиковому ламінаці з клейким обідком методом лиття під тиском та застосуванням миттєвого нагрівання. Він розроблений для забезпечення трансдермального введення нітрогліцерину з добовою швидкістю 0,5 мг/см² для лікування стенокардії один раз на добу.

Активаційно-модульованій системи доставки ліків. У цій групі CrDDS вивільнення молекул ліків із систем доставки активується деякими фізичними, хімічними або біохімічними процесами та/або сприяє енергії, що надходить ззовні. Швидкість вивільнення ліків потім контролюється шляхом регулювання застосовуваного процесу або введення енергії.

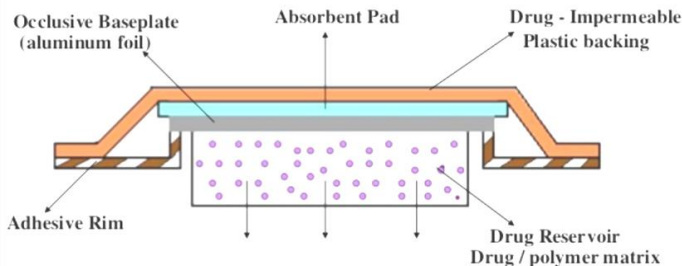


Рис. 1.8. Поперечний розріз блоку системи Nitrodisc®, що показує різні структурні компоненти

Залежно від природи застосовуваного процесу або типу використовуваної енергії, ці модуляційні активації CrDDS класифікують на такі категорії:

1. Фізичний:

a. Системи доставки ліків, що активуються осмотичним тиском

b. Системи доставки ліків, що активуються гідродинамічним тиском

c. Системи доставки ліків, що активуються тиском пари

d. Системи доставки ліків, що активуються магнітами

e. Системи доставки ліків, активовані сонофорезом

f. Системи доставки ліків, активовані іонофорезом

g. Системи доставки ліків, активовані гідратацією

2. Хімічні засоби

a. рН-активовані системи доставки ліків

b. рН-активовані системи доставки ліків

c. Іонно-активовані системи доставки ліків

d. Системи доставки ліків, активовані гідролізом

3. Біохімічні засоби

a. Системи доставки ліків, активовані ферментами.

b. Біохімічно-активовані системи доставки ліків

Кілька CrDDS були успішно розроблені та клінічно застосовані для контрольованої доставки фармацевтичних і біофармацевтичних препаратів. Вони будуть викладені та обговорені нижче.

Системи доставки ліків, активовані осмотичним тиском. У цьому типі CrDDS резервуар лікарського засобу, який може бути розчином або твердим складом, міститься в напівпроникному корпусі з контрольованою водопроникністю. Лікарський засіб у розчині вивільняється через спеціальний лазерний отвір для доставки з постійною швидкістю під контрольованим градієнтом осмотичного тиску.

Вивільнення молекул ліків з цього типу CrDDS активується осмотичним тиском і контролюється зі швидкістю, що визначається водопроникністю та ефективною площею поверхні

напівпроникного корпусу на додаток до градієнта осмотичного тиску. Кілька CrDDS цього типу були успішно продані для терапевтичного використання. Деякі представники окреслять пізніше.

Акутрім® таблетка. У цьому оральному CrDDS резервуар препарату, який являє собою тверду таблетку водорозчинного та осмотично активного фенілпропаноламіну (PPA) HCl, укладений у напівпроникну мембрану з триацетату целюлози. Поверхня напівпроникної мембрани додатково покривається тонким шаром дози PPA, що негайно вивільняється. У шлунково-кишковому тракті шлунково-кишкова рідина розчиняє шар PPA негайного вивільнення, щоб забезпечити початкову дозу PPA, а потім проникає через напівпроникну мембрану, щоб розчинити дозу PPA з пролонгованим вивільненням. Під створеним осмотичним тиском розчин PPA виділяється безперервно з контрольованою швидкістю через отвір, попередньо просвердлений лазерним променем. Він розроблений для забезпечення контрольованої доставки PPA протягом 16 годин для придушення апетиту в програмі контролю ваги. Така ж система доставки також була використана для перорального контрольованого введення індометацину. Розширенням цієї технології є розробка CrDDS типу push-pull, що активується осмотичним тиском, для перорального контрольованого введення ніфедипіну та метопрололу. Крім того, він був розширений до відстроченого та контрольованого перорального введення верапамілу для досягнення максимальної концентрації в плазмі крові в ранкові години.

Системи доставки ліків, активовані гідродинамічним тиском. На додаток до систем осмотичного тиску, гідродинамічний тиск також досліджувався як потенційне джерело енергії для модуляції доставки терапевтичних засобів.

Гідродинамічна система доставки ліків, що активується тиском, може бути виготовлена шляхом розміщення рідкої лікарської форми в складному, непроникному контейнері для формування відсік-резервуар для ліків. Потім він міститься в жорсткому корпусі, що зберігає форму. Ламінат з абсорбуючого шару та гідрофільного полімерного шару, що набухає, затиснутий між відсіком резервуара для ліків і корпусом. У

шлунково-кишковому тракту ламінат вбирає шлунково-кишкову рідину через кільцеподібні отвори на нижньому кінці корпусу і стає набряклим. Це створює гідродинамічний тиск в системі. Гідродинамічний тиск, створений таким чином, змушує відсік резервуара для ліків зменшуватися в об'ємі і змушує рідку лікарську форму вивільняти через отвір для доставки.

Вивільнення молекул лікарського засобу з цього типу CrDDS контролюється зі швидкістю, що визначається проникністю рідини та ефективною площею поверхні стінки з кільцевими отворами, а також гідродинамічним градієнтом тиску.

Системи доставки ліків, що активуються під тиском пари, Системи доставки ліків з магнітною активацією, Системи доставки ліків, що активуються сонофорезом, представлені парентеральними препаратами.

ЗАПИТАННЯ ДО ТЕМИ

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види та групи таблеток.
2. Позитивні та негативні сторони прямого натискання.
3. Основні напрямки виробництва таблеток прямим пресуванням.
4. Етапи технологічного процесу отримання таблеток прямим пресуванням.
5. Цілі та основні види гранулювання у виробництві таблеток.
6. Волога грануляція. Позитивні та негативні сторони цього процесу.
7. Методи структурного гранулювання.
8. Випадки використання сухого гранулювання (гранулювання шляхом подрібнення).
9. Групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
10. Стадії та обладнання виробництва таблеток з попереднім гранулюванням.
11. Цілі нанесення оболонки на таблетки.
12. Види покриттів та технологія їх нанесення.
13. Допоміжні речовини, що використовуються при покритті таблеток оболонками.

14. Суспензійний спосіб нанесення покриття. Його переваги.
15. Вимоги до геометричної форми таблеток-ядер при нанесенні покриття.
16. Параметри, що впливають на процес покриття таблеток покриттями під час нанесення покриття.
17. Плівкове покриття. Типи та властивості. Способи застосування.
18. Пресовані покриття. Етапи технологічного процесу та обладнання.
19. Визначення гранул і драже як лікарських форм.
20. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві гранул і пелет.
21. Технологія отримання гранул і гранул.
22. Контроль якості пелет і пелет.
23. Визначення капсул як лікарської форми.
24. Види капсул, їх призначення.
25. Способи виготовлення капсул. Вживане обладнання.
26. Характеристика м'яких желатинових капсул. Тубатини.
27. Технологічна схема виробництва м'яких желатинових капсул.
28. Характеристика твердих желатинових капсул.
29. Упаковка та зберігання капсул.
30. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.
31. Фізичні методи мікроінкапсуляції.
32. Характеристика хімічних методів отримання мікрокапсул.
33. Стандартизація мікрокапсул.
34. Лікарські форми з мікрокапсул.

Тести до теми

1

На фармацевтичній компанії виготовляють таблетки. Час розпаду таблеток, не вкритих оболонкою, становить не більше:

- * А) 15 хвилин
- Б) 20 хвилин
- В) 30 хвилин
- Г) 5 хвилин
- Е) 10 хвилин

2

Таблетки для розтирання виготовляють у таблетковому цеху. Які показники якості не визначають ці таблетки?

- * А) Стирання, стійкість до дроблення
- Б) Одноманітність змісту
- В) Мікробіологічна чистота
- Г) Розпад і розчинення
- Е) Однорідність дозування

3

Фармацевтичні підприємства випускають таблетки, вкриті кишковорозчинними мембранами. Вкажіть, що протягом тривалого часу вони НЕ ПОВИННІ розкладатися в кислому середовищі відповідно до вимог ГФУ:

- * А) 1 рік
- Б) 2 роки
- В) 4 роки
- Г) 3:00
- Е) 5:00

4

Лікарська форма для внутрішнього застосування у вигляді зерен округлої або неправильної форми, що містить суміш лікарських і допоміжних речовин, не вкрита оболонкою, називається:

- * А) Гранули
- Б) Драже
- В) Порошок
- Г) Таблетки
- Д) Спансулі

5

Фармацевтична компанія випускає таблетки Септефрил. Вкажіть прилад для визначення стирання таблеток за ГФУ:

- * А) Склоочисник барабана (Friabilizer)
- Б) Ареометр
- В) Прилад з кошиком
- Г) Поляриметр
- Г) денситометр

6

Вкажіть допоміжну речовину, яку необхідно додати до

таблетованої маси понад 1% відповідно до НФС:

- * А) Аеросил
 - Б) Близнюк-80
 - В) стеаринова кислота
 - Д) кальцію стеарат
 - Е) магнію стеарат
- 7

Фармацевтичні підприємства випускають таблетки, вкриті кишкоровозчинною оболонкою. Вкажіть, протягом якого часу вони НЕ ПОВИННІ розкладатися в кислому середовищі, як того вимагає НФС:

- * А) 1 година
 - Б) 2 години
 - В) 6 годин
 - Г) 3 роки
 - Д) 5 годин
- 8

У таблетковому цеху виготовляють таблетки для розтирання. Який показник якості не визначає ці планшети?

- * А) Стирання, стійкість до дроблення
 - Б) Одноманітність змісту
 - В) Мікробіологічна чистота
 - Г) Розпад і розчинення
 - Е) Однорідність дозування
- 9

Фармацевтична компанія випускає препарати з термолабільними речовинами. Укажіть спосіб сушіння, який буде використано для приготування цих препаратів:

- * А) Сублімація
 - Б) Радіація
 - В) Сушка струмом високої частоти
 - Г) Інфрачервоний
 - Д) УЗД
- 10

Фармацевтична компанія випускає таблетки Септефрил. Вкажіть прилад для визначення стирання таблеток за ГФУ:

- * А) Очищувач барабанів (Friabilizer)
- Б) Ареометр

- В) Прилад з кошиком
- Г) Поляриметр
- Д) Денситометр

11

Ліки готують з розтирання 5,0 г етилморфіну гідрохлориду (1:100). Укажіть кількість отруйної речовини та лактози, які потрібно прийняти:

- * А. 0,05: 4,95
- Б. 1,0 4,0
- С. 0,1: 4,9
- Д. 0,5: 4,5
- Е. 0,01: 4,99

12

На фармацевтичній компанії виготовляють таблетки. Укажіть, для яких таблеток не протистоїть механічна міцність:

- * А. Таблетки нітрогліцерину
- Б. Таблетки натрію хлориду
- С. Таблетки стрептоциду
- Д. Таблетки ацетилсаліцилової кислоти
- Е. Калію броміду таблетки

13

У планшетному цеху виготовляють таблетки. Укажіть час розпаду розчинних таблеток відповідно до вимог Державного фонду України:

- * А. 15 хв
- Б. 5 хвилин
- С. 3 хвилини
- Д. 60 хв

14

На фармацевтичній компанії виготовляють таблетки. Час розпаду таблеток без оболонки не перевищує:

- * А. 15 хвилин
- Б. 5 хвилин
- С. 10 хвилин
- Д. 20 хвилин
- Е. 30 хвилин

15

Лікарська форма для внутрішнього застосування у вигляді

круглих або неправильних зерен, що містить суміш лікарських і допоміжних речовин, не покриті оболонкою, називається:

- * А. Гранули
 - В. Таблетки
 - С. Порошок
 - Д. Спансулі
 - Е. Драже
- 16

Вкажіть допоміжну речовину, яку необхідно додати до таблетованої маси в кількості більше 1% відповідно до НФС:

- * А. Аеросил
 - Б. Близнюк-80
 - С. Стеаринова кислота
 - Д. Стеарат кальцію
 - Е. Стеарат магнію
- 17

Один із перерахованих вище лікарських засобів при нагріванні до 180°C і при продуванні вибухає, в результаті чого догляд і догляд – це:

- * А. Розчин нітрогліцерину
 - В. Вугілля активоване
 - С. Спиртовий розчин йоду
 - Д. Барій хлорид
 - Е. Хлорид кальцію
- 18

На фармацевтичній компанії виготовляють таблетки. В якості ковзаючих речей у іншому виробництві таблеток використовують:

- * А. Стеарат кальцію
 - В. Крохмальний клейстер
 - С. Вода
 - Д. Військово-морські рішення
 - Е. Тартразин
- 19

Фармацевтична компанія планує випустити таблетки броміду калію. Чи оптимальний спосіб отримання?

- * А. Пряме натискання
- Б. Формування

- C. Пряме пресування з допоміжними речовинами
- D. Пресування з попередньо вологим гранулюванням
- E. Пресування з попередньо сухим гранулюванням

20

Як сполучна для вологого гранулювання використовують:

- * A. Крохмальний клейстер
- B. Пектин
- C. Гумка
- D. Слизь
- E. Аеросил

21

Фізико-хімічні методи отримання мікрокапсул включають:

- * A. Метод коацервації
- B. Спосіб нанесення покриття
- C. Спосіб обприскування
- D. Розпилення в псевдозрідженому шарі
- E. Метод рідкого диспергування

22

Сучасні методи мікроінкапсуляції поділяються на три основні групи: фізичні, хімічні та фізико-хімічні. Укажіть метод, який застосовується до фізичного:

- * A. Екструзія
- B. Коацервація
- C. Полімеризація
- D. Поліконденсація
- E. Розпилювальна сушка

23

Фізичні методи мікроінкапсуляції включають:

- * A. Розпилення в псевдозрідженому шарі
- B. Фізична адсорбція
- C. Коацервація
- D. полімеризація
- E. Заміщення екстракції

24

За даними ГФУ вміст твердих ліків - капсул може бути:

- * A. Тверда, рідка або кашкоподібна
- B. Тверда
- C. М'який

D. Газоподібний
Є. Тверська, м'яка
25

Лікарські препарати у формі капсул, оболонка яких утворена з рисового борошна, називаються:

* А. Хмари
V. Медула
С. Спансулі
Д. Тубатін
Е. Каплети
26

При виготовленні капсул в желатинову основу вводять допоміжні речовини різних груп. Вкажіть групу допоміжних речовин, які використовуються для підвищення міцності та зниження крихкості капсул:

* А. Пластифікатори
В. Водовідштовхувальні засоби
С. Барвники
D. Консерванти
Е. Клеї
27

При виробництві фітохімікатів вилучення екстрактивних речовин з рослинної сировини відбувається за рахунок:

* А) Молекулярна та конвективна дифузія
Б) Адсорбція та адсорбція екстрагенту рослинною сировиною
В) Молекулярна та клітинна дифузія
Г) до онвективної та клітинної дифузії
Е) Коацервація
28

Компанія виробляє м'які желатинові безшовні капсули. Вкажіть спосіб отримання:

* А) Крапельно
Б) М екція
В) Штампування
Г) Заливка
Е) Розчинення.
29

Покращують їх властивості наповнювача при наповненні твердих желатинових капсул додані допоміжні речовини слизький - 0,1% - 0,3% еро або магнію стеарат з 0,5% - 1% тальку?

- * А) Пухкий потік
 - Б) Здатність до контактного формування
 - В) Регулювання вологості
 - Г) Однорідність
 - Д) Однорідність змішування
- 30

При виробництві фітохімікатів вилучення екстрактивних речовин з рослинної сировини відбувається за рахунок:

- * А) Молекулярна та конвективна дифузія
 - Б) Поглинання та адсорбція екстрагенту рослинним матеріалом
 - В) Молекулярна та клітинна дифузія
 - Г) конвективна та коміркова дифузія
 - Е) Коацервація
- 31

Компанія виробляє м'які желатинові безшовні капсули.

Вкажіть спосіб отримання:

- * А) Крапельно
 - Б) Змочування
 - В) Штампування
 - Г) Заливка
 - Е) Розчинення
- 32

Для поліпшення властивостей наповнювача при додаванні твердих желатинових капсул додають слизькі допоміжні речовини - 0,1% - 0,3% аеросилу або магнію стеарат разом з 0,5% - 1% тальку?

- * А) Пухкий потік
 - Б) Здатність до контактного формування
 - В) Регулювання вологості
 - Г) Однорідність
 - Д) Однорідність змішування
- 33

Визначте лікарську форму тубатину:

- * А. М'які капсули з подовженою шийкою.
- В. М'які ректальні капсули у вигляді витягнутої краплі.

- С. Сферичні капсули, отримані зануренням
 - Д. Яйцеподібні капсули, отримані пресуванням
 - Е. Тверді капсули з кришкою, наповнені мікрокапсулами
- 34

При виготовленні капсул в желатинову основу вводять допоміжні речовини різних груп. Укажіть речовину, що належить до групи пластифікаторів:

- * А. Поліпропілен
 - В. Калію метабісульфат
 - С. Еозин
 - Д. Есенція ароматна
 - Е. Олія м'яти
- 35

При виготовленні капсул в желатинову основу вводять допоміжні речовини різних груп. Додайте групу допоміжних речовин, що використовуються для підвищення міцності та зменшення крихкості капсул:

- * А. Пластифікатори
 - В. Гідрофінізатори
 - С. Консерванти
 - Д. Клеї
- 36

Яка технологічна техніка доставки препарату всередину клітин?

- * А. Ліпосомалізація
 - В. Покриття
 - С. Солюбілізація
 - Д. Мікроінкапсуляція
 - Е. Грануляція
- 37

Фармацевтична компанія випускає желатинові капсули. Для забезпечення антимікробної стійкості оболонок в желатинову масу вводять:

- * А. Консерванти
- В. Пластифікатори
- С. Плівкоутворюючі агенти

D. Барвники

E. Стабілізатори

38

На виробництві желатинових капсул засновані різні принципи. Які особливості технологічного процесу виготовлення капсул методом занурення:

* A. Капсула формується за допомогою шпильок

B. Формування капсули за допомогою двох концентричних розподільних валів

C. Утворення сферичної краплі з одночасним введенням в неї рідкої діючої речовини

D. Формування желатинової стрічки, формування половинок капсули з одночасним наповненням і герметизацією

E. Приготування капсул коацерацією

39

Для отримання твердих желатинових капсул використовують метод занурення. Укажіть обладнання, яке використовується для цього методу: відступ

* A. Макака діжка, рамки зі шпильками

B. Машина для пресування капсул, машина для сушіння Drukota, кульовий млин

D. Встановлення псевдозрідженого шару, монтаж обрізки

E. РПА, поршень для

40

Фармацевтична компанія виготовляє тверді тверді желатинові капсули. Я підкажую метод, який використовується для отримання капсул з твердою оболонкою?

* A. Занурення

C. Лиття

C. Пресування

D. Поворотно-матрична

E. Формування

41

При органолептичній оцінці оболонка твердих желатинових капсул містила бризок повітря. Яка технологічна помилка допущена при виготовленні желатинової маси

* A. Вакуум не підключений B. Перевищено швидкість

- C. Підвищилося температура
- D. Тривалий час руху
- E. Недостатня кількість стабілізаторів

42

Фармацевтична компанія випускає желатинові капсули. Для забезпечення антимікробної стійкості оболонки в желатинову масу вводять:

- * A. Консерванти
- B. Пластифікатори
- C. Плівкоутворюючі агенти
- D. Барвники
- E. Стабілізатори

43

При виготовленні твердих желатинових капсул використовують метод занурення. Яке технологічне обладнання використовується для цього капсульного методу:

* A. «Кадка», рамки зі шпильками, сушильний блок, автомат різання

B. Diskey, плунжер для штовхання, дозований бункер

C. Сітки, сушильний блок, різальний блок

D. Рама, шасі, сушильний агрегат, ротор зі скребками E.

Матричний стіл, бункер для наповнення, ресивер

44

Фармацевтична компанія організовує випуск масляного розчину ретинолу ацетату у формі капсул. Укажіть спосіб, який підходить для виготовлення цього препарату:

- * A. Крапельний метод
- B. Спосіб пресування
- C. Метод прокатки
- D. Метод лиття
- E. Спосіб нашарування

45

Сучасні методи мікроенкапсуляції поділяються на три основні групи: фізичні, хімічні та фізико-хімічні. Укажіть спосіб виробництва мікрокапсули, який містить тормолабільні речовини:

- * A. Вакуумне осадження
- B. Днопоглиблення
- C. Підвіска

- Д. Екструзія
- Е. Дисперсність

46

Для запобігання можливої втрати літніх наповнювачів 40 капсул додатково герметизують. Для цього вкажіть методи герметизації:

- * А. Термомеханічне зварювання
- Б. Справжнє наповнення
- С. Сушка
- Д. Відалення розчинника
- Е. Покриття капсул металами

47

Для отримання твердих желатинових капсул використовують метод занурення. Укажіть обладнання, яке використовується для цього методу:

- * А. «Кадка», рамки зі шпильками
- Б. Сушильна установка для пресування капсул
- С. Машина Драйкотта, кульовий млин
- Д. Установіть блок з псевдозрідженим шаром для обрізки
- Е. RPA, поршень для удушення

48

У виробництві мікрокапсул використовують різні методи. Які методи до хімічних:

- * А. Полімеризація, поліконденсація
- Б. Проста коацервація
- С. Дисперсність
- Д. Розчинення
- Е. Опускання

49

За технологією крапельного способу виготовлення капсул і капсулювання підлягають:

- * А) Рідкі неводні неводні лікарські препарати
- Б) хорошообразные речовини
- В) гранульовані лікарські препарати
- Г) мікрогранулярна речовина
- Е) пасти та рідини з високою в'язкістю

50

Господарство виробляє желатинові капсули. Яке

призначення гліцерину в складі желатинової маси?

- * А) надає шкаралупі пружність
- В) збільшує пористість оболонки
- в) стійкість до шлункового соку
- Г) має протимікробні властивості
- Е) прискорює розпад оболонки

51

На фармацевтичному підприємстві мікрокапсули виготовляють методом покриття. Вкажіть обладнання, яке використовується при отриманих мікрокапсулах методом.

- * А) Котел для драже
- В) Фріабілізатор
- В) Дезінтегратор
- Г) Змішувач гранулятора
- Г) дисембратор

52

Для покращення властивості напоїв при наповненні твердих желатинових капсул додають ковзаючі допоміжні речовини - 0,1% - 0,3% еозилу або магній стеарат разом з 0,5% - 1% тальку.

- * А) Для підвищення сипучості
- Б) За можливості до ущільнення рецептури
- в) Для регулювання вологості
- Г) Для однорідності
- Е) Для однорідності змішування

53

Сучасні методи мікроінсуляції діляться на три основні групи: фізичні, хімічні та фізико-хімічні. Вкажіть утримування для мікрокапсулу, що має термолабільні:

- * А. Вакуумне осадження
- В. Днопоглиблення
- С. шляхом призупинення
- Д. Екструзія
- Е. Дисперсність

54

У виробництві мікрокапсул використовують різні методи. Які інші хімічні методи:

- * А. Полімеризація, поліконденсація

- В. Проста коацервація
 - С. Дисперсність
 - Д. Розчинення
 - Е. Драже
- 55

Вкажіть назву готової лікарської форми, яка представляє собою желатинову капсулу, наповнену мікрокапсулами:

- * А. Спансулі
 - Б. Тубатін
 - С. Перли
 - Д. Таблетки типу ГРЗ
 - Е. Мікрокапсули
- 56

Приготовлені капсули в желатиновій основі вводять допоміжні речовини різних груп. Вкажіть групу допоміжних речовин, яка використовується для підвищення міцності та зниження крихкості капсул:

- * А. Пластифікатори
 - В. Гідроізоляційні засоби
 - С. Барвники
 - Д. Консерванти
 - Е. Клеї
- 57

При оцінці якості желатинових капсул визначають розчинність. Укажіть, у якому випадку ряд вважається стандартним при визначенні цієї метрики:

- * А. Якщо щонайменше 75% діючої речовини розчинилося у воді протягом 45 хв
- В. Якщо протягом 60 хвилин 75% діючої речовини розчинилося у воді
- С. Якщо щонайменше 55% діючої речовини розчинилося у воді протягом 30 хв
- Д. Якщо щонайменше 85% діючої речовини розчинилося у воді протягом 90 хв
- Е. Якщо щонайменше 10% діючої речовини розчинилося у воді протягом 90 хвилин

58

Визначте лікарську форму тубатину:

- * А. М'яка капсула з довгою шийкою
- В. Сферичні капсули, отримані зануренням
- С. Капсула яйцеподібна, отримана пресуванням
- Д. Тверді капсули з кришкою, наповненою мікрокапсулами
- Е. М'які ректальні капсули у вигляді подовженої краплі

59
При контролі якості капсул визначають середню вагу. Укажіть кількість капсул, які необхідно прийняти для визначення цього показника за ГФУ:

- * А. 20
- В. 15
- С. 10
- Д. 5
- Е. 3

60
Основа виробництва желатинових капсул заснована на різних принципах. У чому особливість прийому капсул натисканням:

- * А. Формування капсули концентричними насадками
- В. Формування капсули зануренням штифтів
- С. Утворення сферичної краплі з одночасним введенням діючої речовини
- Д. Формування капсул з желатинових стрічок шляхом перфорації
- Е. Утворення капсул шляхом випаровування летючого розчинника

61

Ферма. Компанія виробляє желатинові капсули. Для забезпечення антимікробної стійкості оболонки в желатинову масу вводять:

- * А. Консерванти
- В. Пластифікатори

- С. Плівкоутворюючі агенти
- Д. Барвники
- Е. Стабілізатори

62

На виробництві желатинових капсул засновані різні принципи. Які особливості технологічного процесу виготовлення капсул методом занурення:

- * А. Формування капсули здійснюється шпильками
- В. Формування капсул за допомогою двох концентричних валів-шестерень
- С. Образування сферичних крапель з одночасним включенням в нього рідкої діючої речовини
- Д. Формування стрічок желатинової маси, формування половинок капсул з одночасним наповненням і запаюванням.
- Е. Підготовка капсули коацервацією

63

Зміна умов може призвести до процесу коацервації

- * А. Усі відповіді правильні
- В. Коацервація електроліту
- С. Зміни у спільній діяльності ВМС
- Д. Зміна рН середовища
- Е. Зміна температури

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Промышленная технология лекарственных средств: базовый учебник для студ. Высшей. уч. фармац. учреждения (фармац. ф-тов) / Е.В. Гладух, А.А. Рубан, И.В. Сайко и др. - М. : НФаУ Оригинал, 2016. - 632с. : Имя. - (Серия «Национальный учебник»)
2. Практикум по промышленной технологии лекарственных средств специальности «Фармация» / Под ред. Рубан О.А. - Х.: НФаУ, 2015. - 374 с
3. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. закл. : в 2-х ч. / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - второй изд., Перераб. и доп. - М. : НФаУ Оригинал, 2012. - Ч. 1. - 694 с. : Ил.
4. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. закл. : в 2-х ч. / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - второй изд., Перераб. и доп. - М. : НФаУ Оригинал, 2013. - Ч. 2. - 638 с. : Ил.
5. Технология изготовления лекарственных форм / под ред. Э.Ф. Степановой. Серия «Медицина для вас». Ростов н Д.: «Феникс», 2002.
6. Практикум по промышленной технологии лекарственных средств: учеб. пособие. для студ. высш. учеб. заведений по специальности «Фармация» / А.А. Рубан, Д.И. Дмитриевский, Л.Н. Хохлова [и др.]; под ред. А.А. Рубан. - Х.: НФаУ; Оригинал, 2015 - 320 с.
7. Вспомогательные вещества в производстве лекарств: учеб. пособие. для студ. высш. фармац. учеб. закл. / А.А. Рубан, И. М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслий; под ред. И.М. Перцева. - Х.: Золотые страницы, 2016. - 720 с.
8. Половко Н.П. Оценка биофармацевтических факторов при разработке и производстве новых лекарственных средств / Н.П. Центр, Л.И. Вишнеvsька, О.С. Шпичак // Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии: сборник научных трудов, выпуск 2. - Х. : Изд-во НФаУ, 2017. - С. 155-160.
9. Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskа // Вестник фармации. - 2017. - № 2 (90). - С. 43-47

10. www.moz.gov.ua - официальный сайт Министерства здравоохранения Украины

СЛОВНИК ТЕРМІНОЛОГІЇ

Партія: конкретна кількість лікарського засобу або іншого матеріалу, виробленого згідно з одним виробничим замовленням протягом того самого циклу виробництва і призначена для однакового характеру та якості в межах визначених меж..

Стандартний термін

Стандартні терміни для опису фармацевтичної форми лікарського засобу, шляхів введення та використовуваних контейнерів встановлені Європейською фармакопейною комісією та представлені в окремій публікації «Стандартні умови».

Діюча речовина

Еквівалентні терміни: діюча речовина, лікарська речовина, лікарська речовина, діюча фармацевтична речовина.

Транспортний засіб

Носій – це носій, що складається з однієї або кількох допоміжних речовин, для активної(их) речовини(-ів) у рідкому препараті.

Основа

Основою є носій, що складається з одного або кількох допоміжних речовин, для активної(их) речовини(-ів) у напівтвердих та твердих препаратах.

Лікарські форми зі звичайним вивільненням Лікарські форми зі звичайним вивільненням – це препарати, які демонструють вивільнення діючої(их) речовини(-ів), яка(-и) навмисно не змінена спеціальною конструкцією рецептури та/або методом виробництва. У випадку твердої лікарської форми профіль розчинення активної речовини істотно залежить від її внутрішніх властивостей. Еквівалентний термін: лікарська форма негайного вивільнення.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням

Лікарські форми з модифікованим вивільненням – це препарати, у яких швидкість та/або місце вивільнення активної(их) речовини(й) відрізняються від дозованих форм із звичайним вивільненням, що вводяться тим же шляхом. Ця навмисна модифікація досягається за допомогою спеціального дизайну рецептури та/або методу виготовлення. Лікарські форми з модифікованим вивільненням включають лікарські форми з

продовженим вивільненням, із відкладеним вивільненням та з пульсуючим вивільненням.

Лікарські форми з продовженим вивільненням

Лікарські форми з продовженим вивільненням — це лікарські форми з модифікованим вивільненням, які демонструють повільніше вивільнення діючої(их) речовини(-й), ніж лікарська форма звичайного вивільнення, що вводиться тим же шляхом. Продовжений вивільнення досягається за допомогою спеціального дизайну рецептури та/або методу виготовлення.

Еквівалентний термін: лікарська форма з продовженим вивільненням.

Лікарські форми з уповільненим вивільненням

Лікарські форми з уповільненим вивільненням — це лікарські форми з модифікованим вивільненням, які демонструють відстрочене вивільнення активної(их) речовин(ів). Відстрочене вивільнення досягається за допомогою спеціального дизайну рецептури та/або методу виробництва. Лікарські форми із уповільненим вивільненням включають гастрорезистентні препарати, визначені в загальних монографіях про тверді пероральні лікарські форми.

Лікарські форми з пульсуючим вивільненням

Лікарські форми з пульсуючим вивільненням — це лікарські форми з модифікованим вивільненням, що демонструють послідовне вивільнення діючої(их) речовин(ів). Послідовне вивільнення досягається за допомогою спеціального дизайну рецептури та/або методу виробництва.

Парентерально великого об'єму

Настої та ін'єкції поставляються в ємностях номінальним вмістом більше 100 мл.

Парентеральне введення малого об'єму

Настої та ін'єкції поставляються в ємностях номінальним вмістом 100 мл і менше.

Лікарський продукт: Лікарський продукт — це готова лікарська форма (наприклад, таблетка та капсула), яка містить лікарську речовину, як правило, але не обов'язково, у поєднанні з одним або кількома іншими інгредієнтами. Тверда пероральна лікарська форма включає, але не обмежується ними, таблетки, жувальні таблетки, таблетки, вкриті кишковорозчинною

оболонкою, капсули, каплеті, капсульовані кульки та гелеві капсули.

Лікарська речовина: активний інгредієнт, призначений для надання фармакологічної активності або інших прямих ефектів у діагностиці, лікуванні, пом'якшенні, лікуванні або профілактиці захворювання або для впливу на структуру будь-якої функції людського організму, але не включає проміжні продукти, що використовуються в синтезі такого інгредієнта.

Кишковорозчинна оболонка: призначена для затримки вивільнення препарату (або ліків) до тих пір, поки лікарська форма не пройде через шлунок. Продукти, вкриті кишковорозчинною оболонкою, є лікарськими формами із уповільненим вивільненням.

Обладнання: автоматизоване або неавтоматизоване, механічне або немеханічне обладнання, що використовується для виробництва лікарського засобу, включаючи обладнання, що використовується для упаковки лікарського засобу.

Пролонгований вивільнення: продукти з подовженим вивільненням розроблені для того, щоб зробити препарат доступним протягом тривалого періоду після прийому. Це дозволяє зменшити частоту дозування порівняно з препаратом, представленим у вигляді звичайної лікарської форми (наприклад, у вигляді розчину або лікарської форми з негайним вивільненням).

Формулювання: Перелік інгредієнтів і склад лікарської форми.

Негайне вивільнення: це дозволяє препарату розчинятися у шлунково-кишковому вмісті без наміру затримувати або подовжувати розчинення або всмоктування препарату.

Види екстракту

Рідкий екстракт є найсильнішим видом рослинної рідини, співвідношення рослинного матеріалу та розчинника становить 1:1, тобто 1 грам неочищеного препарату становить 1 мл рідкого екстракту. З технічних причин його можна додатково концентрувати лише шляхом випаровування розчинника. Іноді препарат у співвідношенні 1:2, тобто 1 г неочищеного препарату дорівнює 2 мл рідини, називають екстрактом, це неправильно і призводить до плутанини. Коли тут використовується термін екстракт, це означає препарат 1:1.

Настоянка є найпоширенішою формою рослинної рідини. Офіційне визначення настоянки полягає в тому, що вона має співвідношення ліки/розчинник 1:4 і що розчинник становить мінімум 45% за обсягом. Існують певні труднощі з цим визначенням, оскільки є сильні настоянки, тобто 1:2 або 1:3, або вони можуть змінюватися від 1:5 до 1:10. Міжнародний протокол щодо сильнодіючих рослинних препаратів, наприклад, беладони, наперстянки, строфанта тощо, узгоджується 1:10. Міжнародний протокол був створений зі зрозумілих причин. Препарати вище 1:10 – це трохи більше, ніж консервовані концентровані настої.

Ефірні олії становлять частку від 1% від загальної кількості рослинних компонентів і не є репрезентативними для терапевтичного діапазону рослин. Вони, безсумнівно, є найкращим природним бактерицидом, який через свою дію може бути небезпечним у невдалих руках. Тому при внутрішньому прийомі вони можуть бути надзвичайно токсичними, а якщо використовувати без розведення зовнішньо, то це призведе до пошкодження шкірної або слизової тканини.

Експресовані рослинні соки користувалися популярністю на початку 20-го століття, але поступово від них відмовилися через їх обмеженість. Вони жваві й енергійні в дії; це може бути пов'язано з вмістом живих ферментів і, таким чином, можна порівняти зі свіжими фруктовими та овочевими соками, однак слід дотримуватися суворих обмежень у дозуванні, інакше це може призвести до шкоди. З консервованими соками проблематично.

Концентровані настої та відвари готували з водою як розчинником. У такому вигляді вони класифікуються як ретенційні (недавні) або консервуються спиртом 20%.

Пастоподібні або сухі екстракти отримують з рідких екстрактів шляхом випарювання. Їх потрібно готувати з особливою обережністю, щоб уникнути непоправної шкоди. Є три типи;

(1) М'який. (2) Напівм'які. (3) Сухий.

Вони є основою таблеток і мазей.

Сухий вихід, переведений у рідкий вихід

Виходячи з 100 кг висушеного матеріалу, рідкий екстракт дасть 100 л екстракту.

На таку ж кількість висушеного матеріалу 1 з 4 настоянок вийде 400 л настоянки. Гомеопатична материнська настоянка

становить 1 до 10. (Є кілька дивних винятків). Отже, вихідні 100 кг висушеного матеріалу дадуть 1000 л маткової настоянки. Можна помітити, що початкові 100 кг висушеного матеріалу раптом стали комерційно вигідними.

АНГЛО-УКРАЇНСЬКИЙ СЛОВНИК ТЕРМІНОЛОГІЇ

aeration of gas bubbles –заповітрявання (виникнення газових пухирів)

heart failure -серцева недостатність

biocompatibility-біосумісний

buccal-той, щовідноситься до рота або щоки

casting-лиття

cross stitched -перехресно зшитий

pressed - пресований

exsuccous – видавлений

fluidization-псевдозрідження

injectable-ін'єкційний

massexchange - масовий обмін

masstransfer–масообмін

mass-transfer-масопереніс

melting-плавлення

molded-формований

muller container- контейнер Мюллера

multistagely-багатостадійно

permeation, penetration-проникнення

predesigned- заздалегідь розроблений

planned - запланований

prolonged- пролонгований, тривалий

rate-preprogrammed- попередньо запрограмована швидкість

rotary pulsation apparatus -роторно-пульсаційний апарат

site-targeting- місце-мішень (доставки ліків)

semi-finished products- напівфабрикати

semipermeable-напівпроникний

swell-набрякати

transdermally-трансдермально, підшкіру

trans- mucous membrane -через слизову оболонку
vortical-вихровий
wall mounted –пристінний

УКРАЇНСЬКО-АНГЛІЙСЬКИЙ СЛОВНИК ТЕРМІНОЛОГІЇ

заповітрявання (виникнення газових пузирів)– aeration of gas bubbles
серцева недостатність - heart failure
біосумісний - biocompatibility
той, щовідноситься до рота або щоки - buccal
лиття - casting
перехресно зшитий - cross stitched
пресований - pressed
видавлений –exsuccous
псевдозрідження - fluidization
ін'єкційний - injectable
масовий обмін - massexchange
масообмін– masstrasfer
масопереніс - mass-transfer
плавлення - melting
формований - molded
контейнер Мюллера - muller container
багатостадійно - multistagely
проникнення - permeation, penetration
заздалегідь розроблений - predesigned
запланований - planned
продовжений, тривалий - prolonged
попередньо запрограмована швидкість - rate-preprogrammed
роторно-пульсаційний апарат - rotary pulsation apparatus
місце-мішень (... доставки ліків -) site-targeting
напівфабрикати- semi-finished products
напівпроникний - semipermeable
набрякати - swell
трансдермально, підшкіру - transdermally
через слизову оболонку - trans- mucous membrane

вихровий - vortical

присінний– wall mounted