

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств Лекционный комплекс по дисциплине «Промышленная технология лекарств»	044-43/11 - (2023-24) 1стр. из 27	

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

По дисциплине:	Промышленная технология лекарств
Код дисциплины:	RTL2301
ОП:	«Фармация»
Объем учебных часов/кредитов:	180 /6 кредитов
Курс и семестр изучения:	2 курс 4 семестр
Объем лекций:	15 часов

Шымкент, 2023 год

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2023-24)	
Лекционный комплекс по дисциплине «Промышленная технология лекарств»	2стр. из 27	

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Промышленная технология лекарств» и обсуждены на заседании кафедры технологии лекарств.

Протокол №14 « 31 » 05. 2023 г.

Зав. кафедрой, д.фарм.н., профессор



Сагиндыкова Б.А.

ЛЕКЦИЯ № 1

1. Тема: Таблетки. Классификация. Теоретические основы таблетирования.

2. Цель: Ознакомится с лекарственной формой таблетки. Уметь теоретически обосновать процесс таблетирования.

3. Тезисы лекции:

1. Таблетки. Класификация.
2. Теоретические основы таблетирования

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или формованием специальных масс, обычно с применением вспомогательных веществ.

В зависимости от назначения и способа применения таблетки разделяются на следующие виды:

1. Таблетки, применяемые перорально (Oriblettae).
2. Таблетки, используемые для приготовления растворов для полосканий, спринцеваний и др. (Solublettae).
3. Асептически приготовленные таблетки, используемые для получения инъекционных растворов (Injectablettae,)
4. Таблетки, применяемые сублингвально (Resoriblettae).
5. Таблетки, применяемые для имплантации (Implantablettae)
6. Таблетки сладкого вкуса, применяемые в детской практике (Dulciblettae).
7. Прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы.

По способу приготовления таблетки подразделяются на два типа:

- таблетки прессованные (tabulettae compressae);
- таблетки тритурационные (tabulettae friadiles).

Таблетки, приготовленные методом прессования, являются наиболее распространенным типом таблеток и представляют собой чаще всего диски с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Такая форма обеспечивает максимальную прочность таблетки при минимальном весе и оптимальном размере, создает удобства при упаковке, облегчает проглатывание. Таблетки должны иметь правильную форму, цельные, без выщербленных мест края. Их поверхность должна быть гладкой и однородной. Таблетки диаметром более 9 мм должны иметь риску (насечку). Более подробно требования к таблеткам изложены в общей статье "Таблетки" ГФ XI.

К таблеткам предъявляются ряд требований:

- внешний вид и соотношение геометрических размеров;
- точность дозирования;
- механическая прочность;
- распадаемость.

С ростом производства таблеток совершенствуется их технология и методы контроля качества. Большое внимание уделяется биофармацевтическим исследованиям - влиянию фармацевтических факторов (физико-химические свойства лекарственного вещества, степень его измельчения, природа и количество вспомогательных веществ, способ гранулирования, величина давления прессования, применяемые покрытия и др.) на эффективность таблеток и разработку их рационального изготовления.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение таблеткам как лекарственной формы.
2. Какие требования предъявляются к таблеткам?
3. Теоретические основы таблетирования: механическая, капиллярно-коллоидная, электрическая.
4. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?

ЛЕКЦИЯ №2

1. **ТЕМА:** Технологическая схема производства таблеток. Способы гранулирования.
2. **Цель:** Сформировать знания у студентов о процессах таблетирования: прессование гранулированием.
3. **Тезисы лекции:**
 1. Таблетки. Классификация.
 2. Технологическое схема таблеточных производств.
 3. Цель гранулирования. Аппараты.

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование.

Подготовка исходных материалов к таблетированию сводится к их взвешиванию. После взвешивания сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действие.

Смешивание.

Составляющие таблеточную смесь лекарственного и вспомогательного вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем, что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью, насыпной плотностью, влажностью, текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа, форма лопастей может быть различной, но чаще всего червячная или зетобразной.

Гранулирование.

Это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины, что необходимо для улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть «влажным» и «сухим». Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей – растворов вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают, или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

Влажное гранулирование состоит из следующих операций:

1) измельчения веществ в тонкий порошок; 2) увлажнение порошка раствором связывающих веществ; 3) протирание полученной массы через сито; 4) высушивание и обработки гранулята.

1) измельчение. Эту операцию обычно проводят в шаровых мельницах. Порошок просеивают через сито № 38.

2) Увлажнение. В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду, спирт, сахарный сироп, раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетуемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5 – 1г) сжимают между большим и указательным пальцем; образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 – 20 см (недостаточное увлажнение). Увлажнение проводят в смесителе с S (сигма) – образными лопастями, которые вращаются с различной скоростью: передняя – со скоростью 17 – 24об/мин, а задняя – 8 – 11об/мин, лопасти могут вращаться в обратную сторону. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей.

3) Протирание (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито 3 – 5мм (№ 20, 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканых проволочных сит во избежание попадания в таблеточную массу обрывков проволоки. Протирание производят с помощью специальных протирочных машин – грануляторов. В вертикальный перфорированный цилиндр насыпают гранулируемую массу и протирают через отверстия с помощью пружинящих лопастей.

4) Высушивание и обработка гранул. Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре 30 – 40°C в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2%.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной формы.
2. Какие требования предъявляются к таблеткам?
3. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?

ЛЕКЦИЯ №3

1. ТЕМА: Прессование. Прямое прессование. Устройство и принцип работы таблеточных машин. Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, их классификация, назначение.

2. ЦЕЛЬ: На основании изученного теоретического материала уметь выбирать вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, изучить процессы прессования. Ознакомиться с типами таблеточной машины.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика.

2. Приготовление таблеток в фармацевтической промышленности. Прессование. Прямое прессование.

3. Устройство и принцип работы таблеточных машин.

Для выполнения требований, предъявляемых к таблеткам, необходимо знание физико-химических и технологических свойств порошкообразных лекарственных веществ и гранулятов.

Как правило, таблетки получают с введением значительного количества вспомогательных веществ в соответствии с их группой и основным назначением: наполнители (разбавители), связывающие (сухие или в виде растворов), разрыхляющие, антифрикционные (скользящие и смазывающие), красители, пролонгаторы, антиоксиданты. В фармацевтической технологии разрешены к применению около 150 наименований вспомогательных веществ, из них - около 70 наименований в технологии таблеток. Однако необходимо помнить, что их природа и количество в каждом конкретном случае подбирается экспериментальным путем с учетом их совместимости с лекарственным компонентом и их влиянием на биологическую доступность лекарственных веществ из таблеток. Ограничений к количеству наполнителей в производстве таблеток нет. Общее же количество остальных видов вспомогательных веществ не должно превышать 20 % от массы таблетки, причем есть также ограничения к количеству отдельных веществ, например, количество стеарата кальция и магния, стеариновой кислоты, твина-80 в таблетке должно быть не более 1 %, талька - не более 3%, аэросила - не более 10 %.

В промышленности таблетки получают двумя способами:

- прессованием таблеточных масс (прессованные таблетки);
- формованием специальных масс (тритурационные таблетки).

подавляющее большинство таблеток получают способом прессования, лишь 1-2% наименований таблеток от их общего ассортимента готовятся способом формования специальных масс. Получение таблеток методом прессования осуществляется с помощью таблеточных машин, которые являются не только прессующими, но и самодозирующими механизмами. Современные таблеточные машины дозирование осуществляют по объему.

Прессование - это процесс образования твердого тела (таблетки) из сыпучих порошкообразных или гранулированных масс под действием давления. Получение таблеток методом прессования осуществляется на таблеточных машинах и состоит из ряда последовательных операций.

В современном фармацевтическом производстве для получения таблеток применяются, в основном, 2 типа таблеточных машин: ротационные и эксцентриковые (кривошипные), то есть РТМ и КТМ, которые отличаются между собой не только конструктивно, но и по принципу работы. КТМ - это машины ударного типа, в РТМ - давление прессования нарастает прогрессивно и плавно, поэтому качество таблеток, получаемых на разных машинах также отличается. Прессование порошков и порошковых смесей без предварительного гранулирования имеет ряд преимуществ:

- исключается неблагоприятное влияние на таблетлируемую массу влаги и повышенной температуры при сушке гранулята;
- понижение распадаемости таблеток после гранулирования;
- сокращается время производства таблеток.

Недостатки: может наблюдаться снижение скорости высвобождения лекарств из таблетки.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что применение различных вспомогательных веществ улучшает основные технологические свойства порошков и облегчает прямое прессование. В настоящее время прямое прессование с использованием вспомогательных веществ прочно завоевывает позиции. Получают на отечественных заводах более 15 наименований препаратов прямым прессованием.

4. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
2. Какие таблеточные машины применяются на производстве?
3. Каковы устройство пресс-инструмента?
4. Из каких операций состоит процесс таблетирования (прессования таблетки)?
5. Из каких основных стадий состоит технологический процесс производства таблеток, получаемых прямым прессованием?
6. Принцип работы РТМ и КТМ. Сравнительная характеристика.

ЛЕКЦИЯ №4

1. ТЕМА: Покрытие таблеток оболочками. Цели нанесения оболочек. Методы нанесения покрытия на таблетки.

2. ЦЕЛЬ: Изучить виды покрытий, способы нанесения оболочек на таблетки. Изучить усовершенствованные виды таблеток.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Цели покрытия таблеток оболочками.
2. Виды покрытия.
3. Способы покрытия таблеток оболочками. Применяемое оборудование.

Около 40 % таблеток современного ассортимента выпускаются покрытыми оболочками. Нанесение оболочек на таблетки производится с целью:

- придания красивого внешнего вида;
- увеличения механической прочности;
- маскировка неприятного вкуса, запаха или пачкающего эффекта таблеток;
- защита от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды;
- локализация действия таблеток;
- защита слизистой оболочки пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственных средств;
- пролонгирование действия лекарств.

Существуют следующие методы нанесения покрытия на таблетки:

- дражирование;
- прессование;
- пленкообразование.

Термин "дражированное покрытие" означает нанесение сахарной оболочки. Дражирование проводится в дражировочных котлах-обдукторах. Процесс нанесения оболочки методом дражирования состоит из следующих операций: грунтовка, тестовка, шлифовка, глянецовка. В качестве вспомогательных веществ применяются: мука, карбонат магния основной, сахарный сироп 62-64 %-ный, красители, раствор желатина, воски и др.

4. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты, презентация.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. С какими целями наносят покрытия на таблетки и какие существуют типы покрытий?
2. Какие виды пленочных покрытий вы знаете?
3. Какие аппараты применяются для нанесения пленочных покрытий на таблетки?
4. Как наносятся прессованные покрытия на таблетки?
5. Что такое дражированное покрытие?

ЛЕКЦИЯ №5

1. ТЕМА: Медицинские капсулы. Технологический процесс получения желатиновых капсул. Вспомогательные вещества. Оценка качества капсул.

2. ЦЕЛЬ: Ознакомиться с технологией приготовления желатиновых капсул.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Медицинские капсулы, классификация, определение.
2. Технологическая схема получения желатиновых капсул.
3. Качественное определение капсул, номенклатура.

Капсулы - дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. Предназначены они для приема внутрь, ректально, вагинально и др.

В настоящее время эта лекарственная форма получила широкое распространение в силу ряда преимуществ; точность дозирования, защита лекарственного вещества от воздействия окружающей среды, маскировка неприятного вкуса и запаха, хороший внешний вид, легкость заглатывания, высокая биологическая доступность, полная механизация и автоматизация процесса производства и др.

Качество капсул во многом определяется пленкообразователями, которых в настоящее время насчитывается свыше 50 наименований: желатин, жиры, парафин, МЦ, КМЦ, полиэтилен, нейлон, ПВХ и др. Основным сырьем для получения капсул остается желатин. Приготовление желатиновой массы в производстве капсул осуществляется двумя способами: с предварительным набуханием желатина и без его набухания. Содержание глицерина и воды влияет на эластичность капсул.

Существует три метода получения желатиновых капсул:

- метод погружения;
- метод прессования;
- капельный метод.

Для окраски капсул используются разрешенные к медицинскому применению красители: тартразин (желтый), двуокись титана (белый), кислотный красный, а также их разнообразные сочетания, позволяющие получать различные оттенки зеленого и изумрудно-зеленого цвета.

Различают два типа капсул: твердые с крышечками и мягкие, с цельной оболочкой. Мягкие капсулы, в свою очередь, делятся на мягкие, полумягкие и полутвердые.

Твердые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных и гранулированных веществ. Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей: корпуса и крышечки; обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров, иногда за счет специальных канав и выступов для обеспечения "замка".

Мягкие капсулы обычно имеют продолговатую, овальную или сферическую форму и бывают различных размеров, вместимостью до 1,5 мл, со швом или без шва. В них капсулируют жидкие или пастообразные лекарственные вещества. Капсулы вместимостью 0,1-0,2 мл, наполненные маслянистыми жидкостями, называют "перлы" или "жемчужины", а с удлиненной шейкой - "тубатины", из которых легко выдавливается содержимое, при отрезании кончика шейки.

4. Иллюстративный материал: таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение медицинской капсулы?
2. Классификация капсул.
3. Методы получения мягких желатиновых капсул.
4. Методы получения твердых желатиновых капсул.
5. Контроль качества медицинских капсул.

ЛЕКЦИЯ №6

1. ТЕМА: Асептическиготавливаемые и стерильные лекарственные средства. Условия производства. Классы чистоты производственных помещений. Требования GMP.

2. ЦЕЛЬ: Сформировать у студентов знания об условиях изготовления стерильных лекарственных форм, требованиями GMP.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Общая характеристика стерильных и асептическиготавливаемых лекарственных форм.

2. Условия производства. Требования, предъявляемые к оборудованию, помещениям, персоналу, спец. одежде. Классы чистоты производственных помещений.

3. Требования GMP.

К стерильным лекарственным формам и лекарственным формам, требующим асептических условий приготовления, относятся следующие группы ГЛС:

- лекарственные формы для инъекций и инфузий (растворы, эмульсии, суспензии, лиофилизированные порошки);
- глазные лекарственные формы (капли, мази, пленки, примочки);
- лекарственные формы с антибиотиками;
- лекарственные формы для новорожденных;
- наружные стерильные примочки и присыпки;
- таблетки для имплантации и приготовления инъекционных растворов.

Инъекционные растворы в ампулах - жидкая лекарственная форма, предназначенная для парентерального (внутримышечного, подкожного и др.) введения, поэтому к ним предъявляется целый ряд общих требований:

- стерильность;
- стабильность;
- апиrogenность;
- отсутствие механических включений.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2023-24)	
Лекционный комплекс по дисциплине «Промышленная технология лекарств»	10стр. из 27	

К растворам, предназначенным для внутрисосудистого введения (внутривенного, внутриартериального, субарахноидального), также предъявляют дополнительные специальные требования:

- изотоничность;
- изогидричность;
- изоионичность;
- определенная вязкость и ионная сила.

К суспензиям и эмульсиям тоже предъявляется дополнительное требование: они должны обладать высокой степенью дисперсности. К помещениям и технологическому оборудованию, первичной упаковке и т.д. предъявляют особые требования.

В настоящее время в СНГ создано крупное специализированное производство инъекционных форм, включающее около 300 наименований, с общим объемом выпуска более 5 млрд. ампул в год, что составляет 30 % от выпуска других лекарственных форм. Эта цифра имеет тенденцию к увеличению. Широкое распространение ампулированных препаратов объясняется их преимуществами:

- быстрое и полное всасывание лекарственного вещества, при внутрисосудистом введении биологическая доступность препарата является практически стопроцентной, т.е. абсолютная лекарственная форма;
- возможность введения лекарств больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- возможность локального применения;
- возможность замены крови после значительных ее потерь и т.д.

Особые требования в соответствии с Инструкцией GMP предъявляются:

- к производственным помещениям;
- к чистоте воздуха производственных помещений;
- к технологическому оборудованию;
- к сырью и вспомогательным веществам и материалам ;
- к чистоте тары и укупорочных материалов;
- к персоналу и спецодежде.

Требования к материалу специальной технологической одежды персонала ампульного производства

- пыленепроницаемость;
- минимальное ворсоотделение;
- воздухопроницаемость;
- гигроскопичность;
- отсутствие статического электричества;
- возможность стерилизации.

4. Иллюстративный материал: таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Основные группы стерильных и асептически приготавливаемых лекарственных форм.
2. Лекарства для инъекций. Их преимущества и недостатки. Требования, предъявляемые к ним.
3. Что такое асептика? И как она проводится?

4. Какие требования предъявляются к помещениям для производства стерильных лекарственных форм?
5. Сколько классов чистоты производственных помещений?

ЛЕКЦИЯ №7

1. ТЕМА: Стекло и полимерные материалы для производства ампул, флаконов и шприц-тюбиков. Выделка ампул и подготовка их к наполнению.

2. ЦЕЛЬ: Ознакомится с технологическим процессом подготовки ампул к наполнению, научиться проводить анализ ампульного стекла, делать правильные выводы о марке ампульного стекла

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Химические свойства стекла. Оценка качества ампульного стекла.
2. Подготовка стеклодрота. Выделка ампул из стеклодрота.
3. Подготовка ампул к наполнению. Основные операции и применяемые машины и автоматы.
4. Методы мойки ампул.

Ампула - это небольшой сосуд, позволяющий надежно сохранить стерильность однократной дозы лекарственного вещества или его раствора. Ампулы используют для отпуска различных лекарственных форм для инъекций (растворов, эмульсий, суспензий и др.), а также легколетучих веществ (аммиака, хлористого этила и др.) и некоторых препаратов для наружного применения (5% раствора йода спиртовой).

Требования, предъявляемые к ампульному стеклу

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| 1. Прозрачность | 4. Термическая стойкость |
| 2. Бесцветность | 5. Химическая стойкость |
| 3. Легкоплавкость | 6. Механическая прочность |

Исключительно важную роль играет качество ампульного стекла, которое во многом определяет стабильность водных инъекционных растворов. Оно должно быть прозрачным, легкоплавким, химически и термически стойким. В настоящее время в промышленности применяют для выделки ампул и флаконов для стерильных и асептически приготавливаемых препаратов стекла марки НС-3; НС-1; НС-2; СНС-1 и АБ-1. Иногда для повышения механической и химической стойкости ампульного стекла проводят силиконирование его внутренней поверхности. Силиконы способны покрывать стекло в виде пленки толщиной 6х10 мкм. Обработанная поверхность становится гидрофобной (не смачивается водой), механическая прочность и химическая стойкость ее повышаются. Силиконирование проводят мокрым, сухим или распылительным методами. Ампулы изготавливают из стеклодрота, полученного методом экструзии. Подготовка стеклодрота включает следующие операции: калибровка дрота для получения ампул одного объема, мойка, сушка и предохранительная упаковка стеклодрота. Затем из стеклодрота на автоматах и полуавтоматах карусельного типа выделывают ампулы.

Подготовка ампул к наполнению включает ряд операций. Наиболее ответственной из них являются мойка наружная и мойка внутренняя, так как загрязнения на наружной поверхности ампул могут попасть внутрь при наполнении их растворов вакуумным или пароконденсационным способом.

При сушке ампул достигается одновременно их стерилизация.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Какие марки стекла вы знаете? И их состав и свойства
2. По каким показателям проводят оценку качества ампульного стекла?
3. Из каких операций состоит стадия "Подготовка стеклодрота и выделка ампул"?
4. Из каких операций состоит стадия "Подготовка ампул к наполнению"?
5. С какой целью производят запайку ампул? Перечислите способы

ЛЕКЦИЯ №8

1. Тема: Стабилизация растворов для инъекций. Очистка растворов для инъекций от механических примесей. Фильтрующие установки в заводских условиях.

2. ЦЕЛЬ: Изучить стабилизацию инъекционного раствора, ампулирования, очистки инъекционных растворов.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Стабилизация растворов для инъекций.
2. Очистка растворов для инъекций от механических примесей.
3. Фильтрующие установки в заводских условиях.

Основная масса инъекционных препаратов представляет собой водные растворы лекарственных веществ. Все они, как правило, нуждаются в ампулах из нейтрального стекла НС-3 и НС-1. Если основу классификации инъекционных растворов составляет важнейший признак - стабильность, то их можно разделить на 2 группы:

- 1) Растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении нуждаются в стабилизаторах и других формах защиты от различных видов деструкции;
- 2) Растворы лекарственных веществ, не нуждающиеся в стабилизации.

Стабильность раствора проверяется химическим анализом качественного и количественного содержания препарата до и после стерилизации, т.к. именно при тепловой стерилизации и хранении растворы лекарственных веществ могут подвергаться различным изменениям. Чаще всего деструктивные изменения вызываются реакциями гидролиза и окисления, иногда комплексобразования и т.д. Реакции окисления ускоряются в несколько раз под влиянием высокой температуры, света, рН среды, атмосферного и растворенного в воде кислорода. Более 40 % наименований лекарственных веществ, выпускаемых в ампулах требуют стабилизации, которая осуществляется химическими и физическими методами.

Растворы, требующие стабилизации, делят условно на 3 группы:

А. Растворы легкогидролизующихся веществ стабилизируют физическим (используют ампульное стекло только марки НС-3) и химическим способами - добавлением стабилизаторов:

- к растворам солей сильных кислот и слабых оснований (соли азотистых соединений: новокаин и др.; соли алкалоидов) добавляют раствор соляной кислоты 0,1 н.;
- к растворам солей слабых кислот и сильных оснований добавляют натрия гидрокарбонат (никотиновая кислота, натрия сульфат) или раствор едкого натрия 0,1 н. (кофеина-бензоат натрия);

- к растворам солей слабых кислот и слабых оснований добавляют ПАВ (дикаин, производные барбитуровой кислоты стабилизируют твином-80, к другим растворам добавляют пропиленгликоль).

Б. Растворы легкоокисляющихся веществ (новокаионамид, викасол, аскорбиновая кислота, этазол-натрий, сульфацил-натрий и др.) стабилизируют следующими способами:

а) **ФИЗИЧЕСКИМИ:**

- используют ампульное стекло только марки НС-3;
- используют газовую или паровую защиту;
- заменяют тепловую стерилизацию на стерильное фильтрование.

б) **ХИМИЧЕСКИМИ:**

- добавление антиоксидантов-стабилизаторов;
- снижение рН среды;
- добавление ВМС.

В. Растворы веществ, склонных к гидролизу и аутоокислению (растворы сердечных гликозидов, некоторых гормонов, ферментов, производных эрготала и др.).

Такие процессы значительно ускоряются при высокой температуре и длительном нагревании. Для таких растворов изменяют режим стерилизации и для сохранения стерильности добавляют бактериостатические консерванты. В качестве консервантов в инъекционных лекарственных формах разрешены к применению:

- хлорбутанолгидрат - 0,05 - 0,5 % (растворы адреналина гидрохлорида 0,1%, коргликона 0,06%; эрготала 0,05%) и др.;
- нипазол, нипагин - 0,1% (растворы конваллятоксина 0,03%, строфантина 0,05% и др.);
- фенол - 0,25-0,5% (инсулиновые препараты);
- мертиолят - 0,01% (гамма-глобулины, вакцины);
- хлороформ - 0,5% (сыворотки).

Существует отдельная группа препаратов, требующих комбинированную защиту. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным, например:

а) раствора морфина гидрохлорида требует введения 0,1 н. раствора соляной кислоты и паровой защиты;

б) раствор адреналина гидрохлорида готовят в асептических условиях, стабилизируют 0,01 н. раствором соляной кислоты, добавляют 0,1% раствор натрия метабисульфита, изотонируют 0,8% натрия хлорида и консервируют 0,5% раствором хлорбутанолгидрата.

На стабильность инъекционных растворов также влияет строгое соблюдение асептических условий их приготовления, т.к. термическая стерилизация, убивая микроорганизмы, не уничтожает воздействие продуктов их жизнедеятельности, которые могут вызвать различные изменения лекарственного вещества в растворе.

Асептика - это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение попадания в лекарство жизнеспособной микрофлоры.

Соблюдение условий асептики обязательно для всех инъекционных лекарств, независимо от того, подвергаются ли они стерилизации или нет. Ряд препаратов в виде инъекционных растворов не переносят термическую стерилизацию (растворы термолабильных веществ, эмульсии, суспензии). Некоторые лекарства сами обладают бактерицидными свойствами: гексаметилентетрамин, производные фенотиазина - аминазин, дипразин, имизин. В этих случаях растворы готовят строго в асептических условиях. При этом особенно важное значение имеет процесс фильтрования через

бактериальные фильтры, при котором полностью удаляются микроорганизмы из раствора, обеспечивая его стерильность и апиrogenность.

Тонкая очистка достигается использованием соответствующих фильтрующих средств в виде глубинных (целлюлозно-асбестовые, материалы из полимерных волокон, стекло в виде спекшегося порошка или волокон, фарфор) и мембранных фильтров ("Владипор"- из ацетата целлюлозы типа МФА). Стерилизующее фильтрование осуществляется в установках, основными частями которых являются фильтр-держатель и фильтрующая среда (фильтрующий материал).

Раствор гексаметилентетрамина 40% готовят из препарата более высокого качества, чем обычный фармакопейный (не должен содержать амины, соли аммония, параформ) в асептических условиях, т.к. при повышении температуры происходит гидролиз препарата.

Растворы эуфиллина для инъекций 24% и 2,4% готовят без стабилизаторов из специального препарата с повышенным содержанием этилендиамина. Воду для инъекций дополнительно кипятят. Раствор разливают в токе азота, не стерилизуют.

Раствор эрготала 0,05% готовят в асептических условиях с добавлением хлорбутанолгидрата (консервант), фильтруют, разливают в ампулы в токе диоксида углерода, не стерилизуют.

Не требуют стерилизации внутримышечные масляные суспензии «Бисмоверол» и «Бийохинол», водная суспензия метазиды, эмульсия фенестерина типа М/В, приготовленные в асептических условиях. При диспергировании ультразвуком одновременно обеспечивается стерильность препаратов.

Рассматривая частную технологию инъекционных растворов, следует особо подчеркнуть, что все исходные вещества должны удовлетворять требования ГФ СССР или другой НТД (ГОСТам и т.д.). Исходные вещества должны быть "Сорт для инъекций". Однако выделяется отдельно группа веществ, к чистоте которых даже для "сорта для инъекций" предъявляются повышенные требования. К ним относятся магния сульфата, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат, гидрокарбонат натрия, кофеина-бензоат натрия и др. Для глюкозы и желатина в ГФ СССР введено требование апиrogenности, так как они являются хорошей питательной средой для развития микроорганизмов.

Лекарственные вещества, требующие специальной очистки, можно классифицировать на две группы:

1. Магния сульфат, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин и др.
 - а) их растворы должны быть очищены от примесей солей железа, марганца и т.д.
 - б) их растворы готовят без стабилизаторов.
2. Глюкоза, желатин:
 - а) их растворы должны быть очищены от пирогенных, красящих и белковых веществ, а также солей металлов.
 - б) их растворы обязательно стабилизируют.

Пирогены не могут быть разрушены или удалены ни одним методом стерилизации, поэтому их апиrogenность обеспечивается использованием апиrogenных компонентов (растворителей, лекарственных веществ и т.д.) и строгим соблюдением требований асептики при приготовлении растворов.

Для удаления пирогенных веществ из этих растворов могут быть использованы химические, физико-химические и энзиматические методы очистки. Наиболее доступным

и достаточно эффективным методом является обработка растворов активированным углем (0,1 %), который адсорбирует не только пирогенные и красящие вещества, но и примеси солей и гидроксидов металлов в виде коллоидных частиц и механических загрязнений. Для этого применяют активированный уголь марки "А", предварительно обработанный раствором хлористоводородной кислоты и тщательно промытый водой.

Если раствор подвергают обработке активированным углем, то лекарственное вещество растворяют не во всем объеме воды. Оставшееся количество воды используют для промывания угля на фильтре. Однако не все растворы можно обрабатывать активированным углем. Некоторые препараты (алколоиды, их синтетические заменители, гексаметилентетрамин и др.) могут частично или полностью адсорбироваться на активированном угле.

Виды фильтрования растворов в зависимости от размера удаляемых частиц

1. Предварительное фильтрование (грубое)
2. Тонкое фильтрование
3. Микрофильтрование – стерилизующее фильтрование
4. Ультрафильтрование (для получения апиrogenной воды)
5. Гиперфильтрование (обратный осмос)

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. На какие группы делятся растворы лекарственных веществ, требующие стабилизации?
2. Какие растворы требуют комбинированной защиты?
3. Растворы каких лекарственных веществ требуют дополнительную очистку?
4. Как проводится фильтрование с помощью мембранных фильтров?
5. Каковы способы обнаружения механических включений в фильтрате и в ампулах?

ЛЕКЦИЯ №9

1. ТЕМА: Способы наполнения ампул. Запайка ампул. Стерилизация растворов для инъекций.

2. ЦЕЛЬ: Ознакомится со способами наполнения, запайки ампул. Изучить процессы стерилизации ее назначение, методы.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Способы наполнения ампул раствором. Применяемые аппараты, их устройство, принцип работы, преимущества и недостатки.
2. Способы запайки ампул и контроль качества запайки.
3. Способы стерилизации ампулированных растворов. Применяемое оборудование.
4. Оценка качества ампулированных препаратов. Аппаратура.

Основные операции стадии «Ампулирование»:

1. Наполнение ампул раствором
2. Освобождение капилляров от раствора
3. Запайка капилляров ампул
4. Укладка ампул в кассеты
5. Контроль качества запайки капилляров

Основные способы заполнения ампул инъекционным раствором:

1. Вакуумный (точность наполнения $\pm 15\%$)
2. Паро-конденсационный (точность наполнения $\pm 2\%$)
3. Шприцевой (точность наполнения $\pm 2\%$)

Способы удаления раствора из капилляров ампул:

1. Отсасывание под вакуумом
2. Продавливание под давлением
3. Обработка струей пара

Способы запайки капилляров ампул:

1. Оплавлением капилляров с помощью машины Резепина ленточного типа – в основном для ампул, заполненных вакуумным и паро-конденсационным способами
2. Оттяжкой капилляров – в основном для ампул, заполненных шприцевым способом
3. Электронагревом с помощью нихромового электрического нагревателя – когда недопустим контакт с открытым пламенем (раствор содержит легколетучие горючие компоненты)
4. Укупорка пластмассой (поливинилбутиролом) – когда вообще недопустим нагрев.

Способы контроля качества запайки капилляров ампул:

1. Вакуумный
2. Под повышенным давлением
3. Оптико-визуальный

Стерилизация - это процесс уничтожения жизнеспособных микроорганизмов в объекте (в лекарстве), однако она не уничтожает продукты их жизнедеятельности (токсины или пирогенные вещества), которые вызывают пирогенную реакцию организма.

Методы стерилизации делятся на 3 группы:

1. Механическая стерилизация - стерильная фильтрация;
2. Химическая - газовая (смесь диоксида углерода и этиленоксида /1:9/;
- с помощью химических веществ консервантов (бактерицидных - для помещений и бактериостатических - для лекарственных форм);
3. Физическая:
 - радиационная (гамма-лучами);
 - токами высокой частоты (ТВЧ);
 - ультразвуковая;
 - УФ - лучами (бактерицидные лампы);
 - тепловая или термическая:
 - а) ИК - лучами;
 - б) автоклавирование под давлением;
 - в) текучим паром;
 - г) тиндализация;
 - д) сухим жаром.

Оценка качества ампулированных препаратов

1. Контроль стерильности – микробиологическим методом (посев на питательные среды). Для антибактериальных препаратов используют предварительное введение инактиваторов.
2. Контроль апиrogenности – биологическим методом (путем введения раствора препарата в ушную вену кроликов и регистрации изменения температуры тела). Обязательная проверка для ампул с раствором, объем которых 5 мл и больше.

3. Контроль стабильности – химическим анализом (качественное и количественное определение в соответствии с частными статьями).
4. Нормирование объема наполнения ампул – с помощью калибровочного шприца. Для ампул до 5 мл допустимое отклонение $\pm 5\%$, свыше 5 мл – $\pm 3\%$.
4. **Иллюстративный материал:** немые карты и таблицы в виде слайдов.
5. **Литература в приложении 1**
6. **Контрольные вопросы:**
 1. Перечислите способы наполнения ампул?
 2. Перечислите способы запайки ампул? Как оценивается качество запайки ампул?
 3. Как проводится оценка качества ампулированных препаратов.
 4. Какие способы стерилизации?
 5. Какие автоматы используются для наклеивания этикеток на ампулы?

ЛЕКЦИЯ № 10

1. **ТЕМА:** Инфузионные лекарственные формы. Классификация. Глазные лекарственные формы. Технология получения.
2. **ЦЕЛЬ:** Изучить особенности технологии приготовления инфузионных и глазных лекарственных препаратов в фармацевтической промышленности.
3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**
 1. Классификация инфузионных лекарственных форм.
 2. Особенности технологии производства, используемое оборудование.
 3. Классификация глазных лекарственных форм.
 4. Технология приготовления глазных лекарственных форм. Аппаратура.

Инфузионные растворы являются самой сложной группой инъекционных лекарственных форм. К ним относятся так называемые физиологические растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов, не вызывая существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называются кровезамещающими жидкостями.

При различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей крови, шоком, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния организма, возникает необходимость введения в кровяное русло значительных объемов инфузионных растворов.

В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные растворы подразделяют на 6 групп:

В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные растворы подразделяют на 6 групп:

Гемодинамические или противошоковые препараты. Предназначены для лечения шока различного происхождения, восполнения объема циркулирующей крови и восстановления нарушений гемодинамики. К данной группе относятся – полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, реоглюман и др. Часто к противошоковым растворам добавляют этанол, бромиды, барбитураты, наркотические вещества, нормализующие возбуждение и торможение центральной нервной системы; глюкозу, активирующую окислительно-восстановительные процессы организма.

Дезинтоксикационные растворы. Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма (инфекционные заболевания, обширные ожоги, почечная и печеночная недостаточность, отравление различными ядовитыми веществами и др.). Для их лечения необходимы целенаправленные дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны связываться с токсинами и быстро выводиться из организма. К таким соединениям относятся [поливинилпирролидон](#), спирт поливиниловый, гемодез, полидезнеогемодез, глюконеодез, энтеродез и др.

Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия. Такие растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванной диареей, при отеках мозга, токсикозах и т.д. К ним относятся солевые [инъекционные](#) растворы 0,9% и 10% растворы натрия хлорида, растворы Рингера и Рингера-Локка, жидкость Петрова, 4,5-8,4% растворы натрия гидрокарбоната, 0,3-0,6% раствор калия хлорида и др.

Препараты для парентерального питания. Они служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям, особенно после операционных вмешательств, при коматозных состояниях больного, когда он не может принимать пищу естественным путем и т.д. Представителями данной группы являются раствор глюкозы 40%, гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, фибриносол, липостабил, липидин, липофундин, интролипид, аминокфосфатид и др.

Растворы с функцией переноса кислорода. Они предназначены для восстановления дыхательной функции крови, к ним относят перфторуглеродные соединения. Эта группа [инфузионных](#) препаратов находится в стадии изучения и развития.

Растворы комплексного действия или полифункциональные. Эти препараты, обладающие широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько выше перечисленных функций.

Глазные лекарственные формы характеризуются тем, что предназначены для нанесения лекарственных средств на слизистую оболочку глаза, которая является самой чувствительной из всех слизистых организма. Защитными барьерами глаза являются слезная жидкость и эпителий роговой оболочки. Слезная жидкость содержит лизоцим – фермент белковой природы, который лизирует микроорганизмы, попадающие в глаз. При заболеваниях глаза резко уменьшается количество лизоцима, и глаз становится беззащитным. По этой причине все глазные лекарственные формы должны быть стерильны. Стерилизацию глазных лекарственных форм проводят в соответствии с требованиями НД.

5. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты в виде слайдов.

6. Литература в приложении 1

7. Контрольные вопросы:

1. Классификация инфузионных растворов.
2. Глазные лекарственные формы. Классификация, номенклатура.
3. Методы стерилизации.

ЛЕКЦИЯ № 11

1. ТЕМА:Биофармация. Бофармацевтические термины. Терапевтическая неадекватность лекарственных препаратов. Фармацевтические факторы и их влияние на терапевтическую эффективность лекарств: химическая модификация и физическое состояние лекарственных веществ.

2. Цель:Изучить фармацевтические факторы и их влияние на терапевтическую эффективность лекарств.

3. Тезисы лекции:

1. Биофармация как одно из основных теоретических направлений технологии лекарств.

2. Биофармацевтические термины.

3. Фармацевтические факторы и их влияние на терапевтическую эффективность лекарств

Биофармация– это одно из важнейших направлений фармацевтической технологии, а именно – теоретическая основа технологии лекарств.

Биофармация сложилась в самостоятельное научное направление в конце 50-х – начале 60-х годов XX столетия. Сам термин «биофармация» впервые появился в 1961 году в научной фармацевтической литературе США и получил международное признание. В СССР первые работы по биофармации были опубликованы А.И.Тенцовой и И.С. Ажгихиным. Возникновение биофармации и выделение ее в отдельную самостоятельную отрасль фармации обусловлено поступательным развитием фармацевтической науки, фармакологии, практической медицины, химии и других наук. В настоящее время ни одно лекарственное средство не внедряется в аптечное или промышленное производство без предварительных биофармацевтических исследований.

В результате исследований различных аспектов применения лекарств, проведенных и проводимых в настоящее время в разных странах, было установлено, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов, а также характер и уровень осложнений зависит не только от их фармакологической принадлежности и химической структуры, но и от таких, ранее считавшихся индифферентными по отношению к действию лекарств, факторов, как физическое состояние (степень дисперсности, полиморфное состояние), природа и количество вспомогательных веществ, технология приготовления лекарственной формы и применяемое оборудование и др.

Для правильного понимания содержания биофармации как науки следует понять и запомнить следующие термины:

1. **Терапевтическое действие лекарства** – это направление действие препарата в соответствии с его фармакологической принадлежностью

2. **Химические эквиваленты.** Под этим термином понимают лекарства, содержащие один и тот же препарат в равных дозах, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, полностью отвечающие соответствующим физико-химическим стандартам, требованиям фармакопеи и других НТД, но приготовленные различными способами или на разных предприятиях.

3. **Биологические эквиваленты.** Это те химические эквиваленты, которые обеспечивают одинаковую степень абсорбции препарата (его биологическую доступность), определяемую по содержанию лекарственного вещества в биологических жидкостях (крови, лимфе, моче и др.).

4. **Терапевтические эквиваленты.** Этим термином обозначают химические эквиваленты, обеспечивающие идентичное лечебное действие в отношении одного и того же заболевания. Мерой измерения терапевтической эквивалентности является

адекватное изменение симптоматики заболевания в результате лекарственного вмешательства.

Явление терапевтической неадекватности (неэквивалентности) лекарств легло в основу биофармацевтической концепции о биологическом значении влияния фармацевтических факторов на качество готовых лекарственных средств.

4. Иллюстративный материал: немые карты и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Дайте определение биофармации как науки.
2. Какова основная задача биофармации?
3. Что такое терапевтическая неадекватность?
4. Дайте определение терапевтическому действию и терапевтической эффективности?
5. Основные группы факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарства?

Лекция № 12

1. Тема: Фармацевтические факторы: природа и количество вспомогательных веществ. Их влияние на терапевтическую эффективность лекарств.

2. Цель: сформировать у студентов теоретические знания о влиянии вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств.

3. Тезисы лекций:

1. Фармацевтические факторы: природа и количество вспомогательных веществ.
2. Их влияние на терапевтическую эффективность лекарств.

Биофармацевтические исследования показали, что ни один из фармацевтических факторов не оказывает столь сложного и значительного влияния на терапевтическую эффективность лекарственного препарата, как вспомогательные вещества.

Этот фактор оказывает влияние на физико-химические свойства лекарственных веществ, на их фармакокинетику, и через нее на терапевтическую эффективность препарата.

В добиофармацевтическую эпоху термин «вспомогательные вещества» основывался на двух предпосылках:

- индифферентность их по отношению к макроорганизму и лекарственным веществам;
- их формообразующая способность.

Последнее свойство вспомогательных веществ до самого последнего времени было основным при выборе технологического режима получения лекарства. Однако известно, что среди природных и синтетических вспомогательных веществ не существует абсолютно индифферентных фармакологически и химически по отношению к макроорганизму и к лекарственному препарату. Причем на терапевтическую эффективность лекарства в различных лекарственных формах существенное воздействие оказывает как природа, так и количество вспомогательных веществ. Это воздействие в различных условиях может проявляться по-разному.

Лекарственная форма представляет собой сложную физико-химическую систему лекарственных и вспомогательных веществ. Причем иногда так называемые вспомогательные вещества могут выполнять роль лекарственных препаратов, и наоборот, известные лекарственные препараты выполняют функцию вспомогательных веществ. Например, маннит, типичное вспомогательное вещество (солюбилизатор-соразтворитель),

в виде внутривенного вливания обеспечивает диуретическое действие, а в виде сиропа – слабительный эффект. В то же время, например, витамин Е (α -токоферол) часто используется в масляных растворах в качестве антиоксиданта, а амидопирин, анальгин, хинин применяются для увеличения растворимости и продолжительности действия ряда препаратов. Все это указывает на условность градации вспомогательных и лекарственных веществ и еще раз подчеркивает, что нельзя категорично говорить об индифферентности каких бы то ни было вспомогательных веществ.

Еще раз следует напомнить, что на терапевтический эффект лекарств оказывает воздействие как природа, так и количество вспомогательных веществ.

В различных условиях воздействие вспомогательных веществ может проявляться по ряду направлений:

- возможность физико-химического или химического взаимодействия с лекарственным веществом (адсорбция, комплексообразование, дегидратация, и т.п.), что может привести к снижению, полной потере и даже извращению фармакологической активности препарата; к ускорению или замедлению всасывания; к изменению стабильности препарата при хранении;
- возможность взаимодействия с составными компонентами пищи (при пероральном приеме) и последующего влияния на препарат;
- возможность воздействия на функцию органа в месте приложения лекарства (ЖКТ, кровеносный сосуд, подкожную клетчатку и т.п.), что может повлиять на фармакокинетику препарата;
- опасность воздействия на полезную микрофлору кишечника (например, консерванты), опосредованно влияющую на всасывание ряда препаратов.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Основные группы факторов, влияющие на движение и терапевтическую активность лекарственных веществ?
2. Как зависит скорость высвобождения и адсорбция лекарственных веществ от их физико – химических свойств?
3. Как влияет природа вспомогательных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы?
4. Как влияет количество вспомогательных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы?

Лекция № 13

1.Тема: Вид лекарственной формы и пути их введения, технологические факторы. Влияние их на терапевтическую эффективность лекарств.

2. Цель: сформировать у студентов теоретические знания о влиянии вида лекарственной формы и пути их введения, технологических операции на терапевтическую эффективность лекарств.

3.Тезисы лекций:

1. Фармацевтические факторы: вид лекарственной формы и пути их введения, технологические факторы.
2. Их влияние на терапевтическую эффективность лекарств.

Само определение лекарственной формы в биофармации отражает новейшие достижения. Согласно биофармацевтическим представлениям, лекарственная форма - это рациональная, с совместимыми компонентами, стабильная, удобная для приема и хранения форма, придаваемая лекарственным веществам или лекарственному сырью, обеспечивающая максимальный терапевтический эффект, при минимуме побочного действия.

Накоплен значительный экспериментальный материал, подтверждающий зависимость действия лекарственного вещества от вида лекарственной формы и путей ее введения. Большую научную ценность имеют исследования эффективности стероидных гормонов, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, гликозидов, алкалоидов к др. в различных лекарственных формах.

Новая трактовка лекарственной формы не допускает эмпирического выбора ее, произвольной замены лекарственных форм, требует новых, адекватных современному научному уровню технологий способов ее приготовления и оценки.

В настоящее время не подлежит никакому сомнению, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при назначении его в рациональной лекарственной форме. Многих побочных реакций в ответ на введение лекарственных веществ в организм можно избежать, если применять более рациональные лекарственные формы.

В условиях клиники получены данные, подтверждающие, например роль лекарственной 33 формы на всасывание трифтазина. При назначении вещества в суппозиториях восьми больным препарат уже через 15 мин обнаружен в крови, через 30 мин достиг максимальной концентрации. При назначении той же дозы вещества в форме таблеток вещество обнаруживается в крови через 30 мин. и затем концентрация его практически не возрастает.

7. Иллюстративный материал: презентация.

8. Литература в приложении 1

9. Контрольные вопросы:

3. Основные группы факторов, влияющие на движение и терапевтическую активность лекарственных веществ?
4. Как влияет вид лекарственной формы и пути введения на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы?
5. Как влияют технологические операции на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы?

Лекция № 14

1. Тема: Биологическая доступность лекарств и методы ее определения. Основные понятия о фармакокинетике лекарственных препаратов. Терапевтическая неадекватность лекарственных препаратов.

2. Цель: Изучение биологической доступности лекарств и методы ее определения.

3. Тезисы лекций:

1. Биологическая доступность. Влияние вида лекарственной формы и пути его введения на биологическую эффективность препаратов.
2. Виды биологической доступности.

3. Методы ее определения.

Открытие терапевтической неадекватности лекарств обусловило серьезные изменения во взглядах на процессы приготовления, а также на оценку их качества. Стало очевидным, что на основании определения их товароведческих характеристик (внешнего вида, физико-химических свойств и т.п.) и даже количественного содержания действующих веществ нельзя получить информацию о возможном изменении активности препарата в лекарственной форме. Для этого надо знать «доступность» действующего вещества. Этот термин показывает, какая часть препарата всасывается в организм из лекарственной формы.

Биологическая доступность определяется:

- а) как относительное количество препарата в крови (от общего количества назначенного в соответствующей лекарственной форме);
- б) как скорость появления препарата в крови.

Таким образом, тест биологической доступности (БД) является критерием оценки терапевтической эффективности лекарства. Он (тест) показывает степень влияния отдельных фармацевтических факторов или их суммы на активность лекарственных веществ в лекарственной форме. БД дает ответы на ряд важных вопросов:

- какая часть дозы лекарственного препарата всосалась;
- как быстро происходит всасывание;
- с какой скоростью и как препарат выводится из организма.

Определение (т.е. исследование) БД проводится в следующих случаях:

- во время разработки нового лекарства (нового препарата или новой лекарственной формы);
- в порядке постоянного контроля качества лекарства;
- для сравнительной оценки лекарственных форм, изготовленных разными предприятиями и содержащих один и тот же препарат в одинаковой дозе.

Мерой биологической доступности служит отношение (в процентах) количества всосавшегося вещества из исследуемой лекарственной формы к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы:

$$БД = \frac{A}{B} \cdot 100\% ; \text{ где}$$

A – количество препарата, всосавшегося из исследуемой лекарственной формы;

B – количество препарата, всосавшегося из стандартной лекарственной формы.

Различают абсолютную и относительную БД. Если в качестве стандартной лекарственной формы используют раствор для внутривенного введения, то речь идет об абсолютной БД. Внутривенная инъекция дает наиболее четкие результаты, так как вся доза сразу поступает в большой круг кровообращения, и БД в этом случае является практически сто процентной.

Однако более распространено и, возможно, более целесообразно определение относительной БД. При этом в качестве стандарта используют раствор для внутреннего применения. Если же препарат нерастворим или неустойчив в виде водного раствора, то в качестве стандарта используют другую лекарственную форму для внутреннего

применения, которая хорошо охарактеризована и хорошо всасывается, например, суспензия микронизированного препарата или микронизированный препарат, заключенный в желатиновую капсулу.

4. Иллюстративный материал: презентация

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Что такое биологическая доступность?
2. Что такое абсолютная БД?
3. Что такое относительная БД?
4. Приборы и методы определения БД.

Лекция № 15

1. Тема: Биоэквивалентность лекарственных препаратов.

2. Цель: сформировать у студентов понятия о биоэквивалентности лекарственных препаратов.

3. Тезисы лекций:

1. Биоэквивалентность лекарственных препаратов.
2. Оценка биоэквивалентности.
3. Использование данных по биоэквивалентности.

Биофармация изучает не только влияние фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарств, но и их транспорт в организме. Этим занимается специальная область биофармации – фармакокинетика, которая совместно с биофармацией дает полное представление о взаимосвязи между системой «лекарственное вещество – лекарственная форма» и живым организмом.

Фармакокинетика – это область биофармации, изучающая движение лекарства в организме. Понятие «транспорт лекарства» или «движение лекарства» охватывает следующие этапы, а именно: процессы абсорбции (всасывания) лекарственного вещества в организм, его распределения в тканях и органах, биотрансформации (метаболизма), элиминации (выведения) препарата и/или его метаболитов из организма. Таким образом, фармакокинетика ни в коей мере не подменяет фармакологию.

Содержание предмета фармакокинетики – это изучение количественных и качественных изменений лекарственных веществ или их метаболитов в крови, других биологических жидкостях организма, тканях и органах. При этом биофармация выделяет такие группы переменных факторов, которые оказывают сильное влияние на транспорт лекарства в организме, как физиологические и биохимические.

Всасывание лекарственных веществ

Всасывание (абсорбция – англ., резорбция – нем.) препарата является необходимым условием проявления системного лекарственного эффекта. Всасывание – это процесс поступления лекарственного вещества в кровь или лимфу от пограничных поверхностей тела после его высвобождения (либерации) из лекарственной формы. Для его осуществления необходимо два условия:

- препарат должен высвободиться из лекарственной формы;
- препарат должен достичь поверхности всасывания (диффузия к месту абсорбции).

Дальнейший транспорт лекарственного вещества осуществляется пассивным (диффузия и конвекция) и активным путем (функции тканей и клеток организма). Если кинетика высвобождения действующих веществ из лекарственной формы зависит от

отдельных фармацевтических факторов или их комплекса, то дальнейший транспорт определяется путем введения лекарства в организм и группой физиологических факторов (вида, строения и состояния слизистых оболочек ЖКТ; вида, строения и состояния клеточных мембран кожи, тканей, органов; возраста и пола больного, наличия сопутствующих заболеваний, приема и состава пищи и др.).

При внутривенном введении лекарства в организм о всасывании, естественно, говорить нельзя, так как препарат вводят непосредственно в кровь.

Скорость всасывания лекарственных веществ после парентерального (внутримышечного, подкожного и т.п.) введения зависит от дозы, концентрации раствора, величины поверхности, с которой осуществляется всасывание, кровоснабжения поверхности, куда вводят препарат, способности вещества к диффузии и др. Из мышечной ткани растворы лекарственных веществ хорошо проникают в кровь и уже через 5-10 минут могут создать терапевтическую концентрацию препарата в крови. Быстро всасываются при парентеральном введении вещества, хорошо растворимые в воде. Однако возможно поступление препарата в кровь из масляных растворов, взвесей, эмульсий.

Для препаратов, применяемых для местного лечения, повышение скорости всасывания нежелательно. Однако надо иметь в виду, что через кожу всасывание лекарственных веществ само по себе замедлено из-за меньшего кровообращения в ней.

Скорость и степень всасывания лекарственных веществ зависит также от времени контакта препарата со слизистой оболочкой (времени, за которое происходит эвакуация содержимого желудка в кишечник, и времени прохождения его через кишечник).

Большое значение наряду с вышесказанным имеет прием пищи, объем выпитой жидкости (воды), одновременный прием других лекарств и др.

Такие факторы, как стресс, тревога и т.п. также влияют на моторику ЖКТ. На скорость всасывания препарата в организм могут влиять и сопутствующие заболевания.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение фармакокинетики как отрасли биофармации? Характеристика всасывания (абсорбции, резорбции)?
2. Теоретические основы распределения лекарственных веществ в тканях и органах?
3. В чем заключается биотрансформация (метаболизм) лекарства в организме?
4. Каковы основные пути выведения (элиминации) препарата и его метаболитов из организма?

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2023-24)	
Лекционный комплекс по дисциплине «Промышленная технология лекарств»	26стр. из 27	

Приложение 1

Литература

На казахском языке

Основная

1. Б.А. Сағындықова. Дәрілердің өндірістік технологиясы. - Алматы, 2011. - 346 б.
2. Биофармация және дәрілік препараттарды биофармацевтік зерттеу: оқу құралы / Б. А. Сағындықова, Р. М. Анарбаева. - Қарағанды, 2021. - 172 б.

На русском языке

Основная:

1. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. - Т.1. – М.: Издательство БИНОМ, 2016.- 328 с., ил. https://www.fkbook.ru/prod_show.php?object_uid=2176442
2. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянкин А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства.-Т.2. – М.: Издательство БИНОМ, 2013.- 480 с., ил.
3. Технология лекарств промышленного производства: учебник: в 2 ч. / Чуешов В.И. и др. (и др.): Национальный фармацевтический университет. – Винница: Нова Книга, 2014. – Часть 2. – 696с.
4. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям. / Быков В.А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н./ – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009.- 304 с.

Дополнительная:

1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан.– том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибекжолы».– 2009. – 792 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан.– том 3. – Алматы.– Издательский дом: «Жибекжолы».– 2014. – 872 с.
4. ГФ СССР XI издания М., Медицина.– 1987.– том 1.– 1989.– том 2.
5. Технология лекарственных форм. (Под ред. Ивановой Л.А.).– М., Медицина.– 1991. – 2-й том.– 544 с.
6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм.– (Под ред. Тенцовой А.И.).– М., 1986.– 271 с.
7. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

Эл.учебник:

1. Б.А. Сағындықова. Дәрілердің өндірістік технологиясы (эл.ресурс):оқулық. – электрон.текстовые дан.(5,30 Мб).- Алматы, 2008. – 1 экз.
2. Биофармация және дәрілік препараттарды биофармацевтік зерттеу: оқу құралы / Б. А. Сағындықова, Р. М. Анарбаева. - Электрон. текстовые дан. (2,211 КБ). - Қарағанды : Medet Group, 2021. - 172 б. эл. опт. диск (CD-ROM)
3. Омарова Р.А. Процессы и аппараты химико-фармацевтического производства. Учебник. 2020<https://aknurpress.kz/login>
4. Разработка технологии исследование лечебно-профилактического косметического крема "Остеохондрин S" / Б. А. Сагындықова, З. Д. Джурабекова // ОҚМФА хабаршысы =

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2023-24)	
Лекционный комплекс по дисциплине «Промышленная технология лекарств»	27стр. из 27	

Вестник ЮКГФА. - 2017. - №1(78). - С. 152-156. Вестник ЮКГФА Сагиндыкова, Б.А.
<https://lib.ukma.kz/ru/%d0%b2%d0%b5%d1%81%d1%82%d0%bd%d0%b8%d0%ba-%d1%8e%d0%b6%d0%bd%d0%be->

Интернет ресурс:

1. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств.– Харьков.– 2010.
<https://www.twirpx.com/file/93256/>
2. Гладух Е.В., Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства. Том 1. – 2014. – 696с. <https://www.twirpx.com/file/2721399/>
3. Технология лекарств промышленного производства: учебник: в 2 ч. / О.А. Ляпунова, Е.А.Рубан, Е.В.Гладух (и др.): Национальный фармацевтический университет. – Винница: Нова Книга, 2014. – Часть 2. – 662с. <http://uneag.getnewsoft.ru/1-5Nt6F/promyshlennaya-tehnologiya-lekarstvennyh-form-uchebnik>