



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**Освітня компонента «Сучасна фармацевтична розробка»
Для здобувачів вищої освіти третього рівня
(доктора філософії)**

**МЕТОДОЛОГІЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
РОЗРОБКИ РІДКИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
2. ПРИНЦИПИ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
3. ЗАГАЛЬНА СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕНЬ ПО СТВОРЕННЮ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
4. АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Питання для самостійного вивчення

1. ПРАВИЛА ПІДБОРУ ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рекомендована література

1. АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»: УЧЕБ. ПОСОБ. ДЛЯ ВНЕАУДИТ. РАБОТЫ СТУД. /А.И. ТИХОНОВ, Т.Г. ЯРНЫХ, В.А. СОБОЛЕВА, Ю.Н. АЗАРЕНКО, В.А. ЯКУЩЕНКО; ПОД РЕД. А.И. ТИХОНОВА, Т.Г. ЯРНЫХ. – Х.: ИЗД-ВО НФАУ, 2005. – 52 С.
2. АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ. СУСПЕНЗИИ. ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»: УЧЕБ. ПОСОБ. ДЛЯ ВНЕАУДИТ. РАБОТЫ СТУД. /А.И. ТИХОНОВ, Т.Г. ЯРНЫХ, Н.В.ХОХЛЕНКОВА, Г.И. КАБАЧНЫЙ, А.Б. ХОДАРЧЕНКО; ПОД РЕД. А.И. ТИХОНОВА, Т.Г.ЯРНЫХ. – Х.: ИЗД-ВО НФАУ, 2005. – 32 С.
3. ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК [ЕЛЕКТРОННИЙ РЕСУРС] : НАСТАНОВА СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, ЗАТВЕРДЖЕНІ НАКАЗОМ МОЗ УКРАЇНИ № 398 ВІД 01.07.15. – К., 2015. – 109 С.
4. ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ СТЕРИЛЬНИХ ТА АСЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК [ЕЛЕКТРОННИЙ РЕСУРС] : НАСТАНОВА СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, ЗАТВЕРДЖЕНІ НАКАЗОМ МОЗ УКРАЇНИ № 398 ВІД 01.07.15. – К., 2015. – 76 С.
5. НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ У ФАРМАЦІЇ : ПРАКТИКУМ ДЛЯ СТУД. ВИЩ. МЕД. І ФАРМАЦ. НАВЧ. ЗАКЛ. III-IVР. АКРЕД. (ЦМК МОЗУ ПРОТ. №3 ВІД 16.10.2012Р.) / ЗА РЕД КАЛИНЮКА Т.Г.[ГУДЗЬ Н.І., КАЛИНЮК Т.Г., БІЛОУС С.Б., СМЕТАНІНА К.І.]. — ВІННИЦЯ : НОВА КНИГА, 2013. — 368 С.
6. НАСТАНОВИ 42-3.1:2004 «ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. НАСТАНОВА З ЯКОСТІ. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА
7. ПЕРЦЕВ І.М., ПИМИНОВ О.Х., СЛОБОДЯНЮК М.М., ТА ІН. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКІВ. НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК / ЗА РЕД. І.М.ПЕРЦЕВА./ ВИДАННЯ ДРУГЕ, ПЕРЕРОБЛЕНЕ ТА ДОПОВНЕНЕ –ВІННИЦЯ: НОВА КНИГА, 2007.-728 С.
8. ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ІНСТРУКЦІЇ ПО ПРИГОТУВАННЮ В АПТЕКАХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З РІДКИМ ДИСПЕРСІЙНИМ СЕРЕДОВИЩЕМ [ЕЛЕКТРОННИЙ РЕСУРС] : НАКАЗ МОЗ УКРАЇНИ № 197 ВІД 07.09.1993 Р. – К., 1993. – 44 С.
9. ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ [ЕЛЕКТРОННИЙ РЕСУРС] : ЗАКОН УКРАЇНИ № 123/96-ВР ВІД 04.04.1996 Р. – К., 1996. – 37 С.
10. ТИХОНОВ, О. І. АПТЕЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ : ПІДРУЧ. ДЛЯ СТУД. ФАРМ. Ф-ТІВ ВМНЗ УКРАЇНИ III-IV РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ / О. І. ТИХОНОВ, Т. Г. ЯРНИХ; ЗА РЕД. О. І. ТИХОНОВА. – ВИД. 4-ТЕ, ВИПР. ТА ДОПОВ. – ВІННИЦЯ : НОВА КНИГА, 2016. – 536 С.

Лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем

Розчини

Мікстури

Ароматні
води

Сиропи

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

- **ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ МОДЕЛЮВАННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

2

- **ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ КОМПОНЕНТІВ СКЛАДУ І СТАБІЛЬНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ**

3

- **АНАЛІЗ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

4

- **ВСТАНОВЛЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ВИДУ ТА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ**

ПРИНЦИПИ ВИБІРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Допоміжні речовини не повинні мати ні одного із видів токсичної дії, не повинні взаємодіяти з АФІ и не повинні перешкоджати прояву їх біологічної активності

Технологічні властивості допоміжних речовин повинні забезпечувати необхідний ефект при застосуванні їх мінімальних кількостей

Хімічна і бактеріальна чистота допоміжних речовин повинна бути не нижче норм, які встановлені для лікарських засобів, що розробляються

Допоміжні речовини не повинні взаємодіяти між собою, а також з матеріалами, які застосовуються для пакування та закупорювання лікарських препаратів

РОЗЧИННИКИ

Підвищують
розчинність

Покращують
абсорбцію

Вода
очищена

Етанол

Гліцерин

Пропілен
гліколь

Систем
и
доставки
на основі
ліпідів

Димексид

Вазелінове
масло

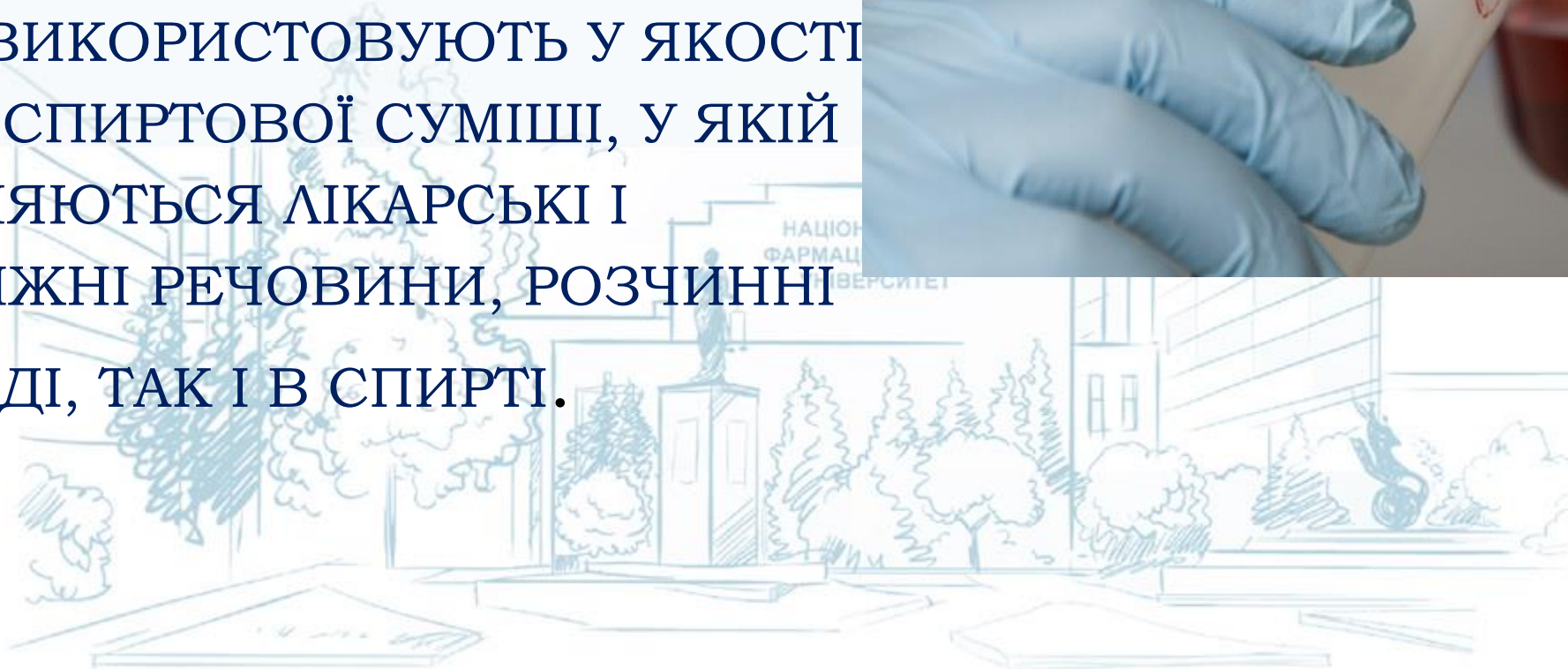
Жирні
олії

Окремі критерії для води очищеної (PW) і води для ін'єкцій (WFI) у ДФУ та Фармакопеї США

Параметр	Вода очищена (PW)		Вода для ін'єкцій (WFI)	
	ДФУ	USP	ДФУ	USP
рН		5,0 – 7,0		5,0 – 7,0
Загальний органічний вуглеводень		<500 ppb		<500 ppb
Загальне число бактерій		10 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл, відсутність патогенів		10 КУО/100 мл, відсутність патогенів
Ендотоксин		Не визначений		Не визначений
Поживна вода		Питна вода		Не визначена, але згідно з вимогами законодавства Канади, в області охорони здоров'я може бути використана вода очищена (PW)

ЕТАНОЛ

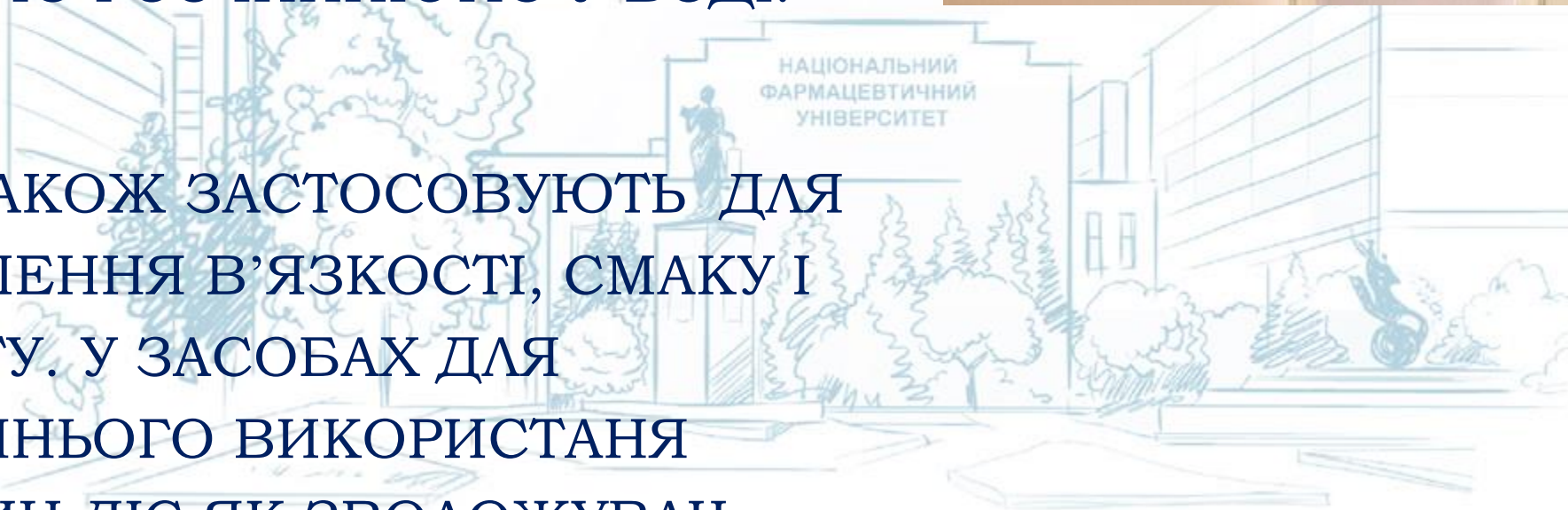
СПИРТ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЯКОСТІ
ВОДНО-СПИРТОВОЇ СУМІШІ, У ЯКІЙ
РОЗЧИНЯЮТЬСЯ ЛІКАРСЬКІ І
ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ, РОЗЧИННІ
ЯК У ВОДІ, ТАК І В СПИРТІ.



ГЛІЦЕРИН

ГЛІЦЕРИН ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН, ЯКІ НАДІЛЕНІ НИЗЬКОЮ РОЗЧИННІСТЮ У ВОДІ.

ЙОГО ТАКОЖ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ В'ЯЗКОСТІ, СМАКУ І АРОМАТУ. У ЗАСОБАХ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ВИКОРИСТАННЯ ГЛІЦЕРИН ДІЄ ЯК ЗВОЛОЖУВАЧ.



ПРОПЛЕНГЛІКОЛЬ

ВИСТУПАЄ В ЯКОСТІ:

- +РОЗЧИННИКА ДЛЯ ВІДДУШОК У ВИРОБНИЦТВІ АРОМАТИЗАТОРІВ;
- +ЗМОЧУВАЛЬНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ НАТУРАЛЬНИХ СМОЛ;
- +ІНГРИДІЄНТУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ЦИТРУСОВИХ І ІНШИХ ЕМУЛЬГОВАНИХ АРОМАТИЗАТОРІВ;
- +РОЗЧИННИКА В ЕЛІКСИРАХ І ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ;
- +РОЗЧИННИКА І ЗВ'ЯЗУЮЧОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛОСЬЙОНІВ, ШАМПУНІВ, КРЕМІВ ТА ІНШИХ ПОДІБНИХ ПРОДУКТІВ;
- +ЕМУЛЬГАТОРА У КОСМЕТИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КРЕМАХ;
- +ДУЖЕ ЕФЕКТИВНОГО ЗВОЛОЖУВАЧА, КОНСЕРВАНТА І СТАБІЛІЗАТОРА.



МАСЛО ВАЗЕЛІНОВЕ

ГАРНИЙ РОЗЧИННИК ДЛЯ ЙОДУ,
КАМФОРИ, МЕНТОЛУ, ТИМОЛУ,
ЙОДОФОРМУ, КИСЛОТИ БЕНЗОЙНОЇ
ТА ІНШИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ЗА
РОЗЧИНЯЮЧОЮ ЗДАТНІСТЮ ЙОГО
МОЖНА ПОРІВНЯТИ З РОСЛИННИМИ
ОЛІЯМИ.



ДИМЕКСИД

У ДИМЕКСИДІ ЛЕГКО РОЗЧИНЯЮТЬСЯ ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ ПРИРОДИ. ЦЕ ОБУМОВЛЕНО ВИСОКОЮ ПОЛЯРНІСТЮ ДИМЕКСИДУ (ДИЕЛЕКТРИЧНА ПРОНИКНІСТЬ 49,0 ПРИ 25°C), А ТАКОЖ ЗДАТНІСТЮ УТВОРЮВАТИ АСОЦІАТИ, СПОЛУКИ ВКЛЮЧЕНЬ (АДУКТИ) ТА ІНШИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ.

КРІМ ТОГО, ДИМЕКСИД МАЄ ЗНЕБОЛЮЮЧУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧУ ДІЇ, А ТАКОЖ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ.



СОЛЮБІЛІЗАТОРИ ТА КОМПЛЕКСОУТВОРЮВАЧІ

Підвищують розчинності гідрофобних речовин у воді, підвищують дисперсність, утворюють комплекси, здатні утворювати сполучення включень

Підвищують швидкості та повноту всмоктування АФІ, підсилюють їх фармакологічну дію, підвищують біодоступність та стабільність важкорозчинних препаратів в малих дозах

Твіни

Сечовина

Бензил
бензоат

Бензило
вий спирт

Диметил
сульф
оксид

Протеїни

Цикло
декстрини

**Фізико-хімічні характеристики змочуючих речовин /
солюбілізаторів**

Змочуюча речовина / солюбілізатор	Розчинність	
	Вода	Спирт
Бензалконію хлорид, NF	Д.Л.Р	Д.Л.Р
Бензетонію хлорид	Р.	Р.
Бензилпіридинію хлорид, USP	Д.Л.Р	Д.Л.Р
Натрію докузат, USP	П.М.Р.	Л.Р.
Ноноксинол 9 USP	Р.	Р.
Октоксинол	З.	З.
Полоксамер NF	Л.Р	Л.Р
Полоксамер 124 NF	Л.Р	Л.Р
Поліоксил (35) касторова олія NF	Д.Л.Р	Р.
Поліоксил (40) гідроксована касторова олія NF	Д.Л.Р	Р.
Поліоксил (10) елеїловий ефір, NF	Р.	Р.
Поліоксил (20) цетостеариловий ефір, NF	Р.	Р.
Поліоксил (40) стеарат, NF	Р.	Р.
Полісорбат 20 NF	Р.	Р.
Полісорбат 40 NF	Р.	Р.
Полісорбат 60 NF	Р.	-
Полісорбат 80 NF	Д.Л.Р	Р.
Натрію лаурилсульфат, NF	Л.Р	-
Сорбітану монолаурату NF	ПР.Н.Р.	-
Сорбітану моноолеат NF	ПР.Н.Р.	-
Сорбітану монопальмітат NF	ПР.Н.Р.	#
Сорбітану моностеарат NF	##	-
Тилоксапол USP	З.	-

РЕГУЛЯТОРИ рН І БУФЕРНІ РЕЧОВИНИ

Регулюють
рН
середовища



Корегують
розчинність
АФІ

Фосфати

Нітрати

Ацетати

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

СУСПЕНДУЮЧІ РЕЧОВИНИ

Підвишують
стабільність
лікарських
препаратів



При утворенні
комплексних
сполук
зменшують
рівень
абсорбції

Альгірати

Бентоніти

ПВС

ПВП

Діапазон рН-стабільності і концентрації найчастіше використовуваних суспендуючих речовин

Суспендуюча речовина	Діапазон рН стабільності	Концентрація найчастіше використовуваних суспендуючих речовин
Натрію альгінат	4-10	1-5
Метилцелюлоза	3-11	1-2
Гідроксиетилцелюлоза	2-12	1-2
Гідроксипропілцелюлоза	6-8	1-2
Гідроксиопілметилцелюлоза	3-11	1-2
Карбоксиметилцелюлоза (КМЦ)	7-9	1-2
Натрію-КМЦ	5-10	0,1-5,0
Мікрокристалічна целюлоза	1-11	0,6-1,5
Трагакант	4-8	1-5
Ксантанова камедь	3-12	0,05-0,5
Бентоніт	pH>6,0	0,5-5,0
Карагінан	6-10	0,5-1,0
Гуарова камедь	4-10,5	1-5
Кремнію діоксид колоїдний	0-7,5	2-4

КОНСЕРВАНТИ

Запобігають контамінації
та розмноженню
мікроорганізмів у
лікарських препаратах,
підвищують стабільність

При утворенні
комплексних
сполук зменшують
рівень абсорбції

Натрію
сульфіт

Бутилоксито
луол

Етилгалат

Бензалконію
хлорид

Калію
сорбат

Тимол

КОНСЕРВАНТИ

КОНСЕРВАНТИ Є ПЕРЕВАЖНО **БАКТЕРІОСТАТИЧНИМИ**, І СКЛАДАЮТЬСЯ З КИСЛОТНИХ І НЕКИСЛОТНИХ ТИПІВ.

ДО **КИСЛОТНИХ** ТИПІВ ВІДНОСЯТЬ:

ФЕНОЛ

ХЛОРКРЕЗОЛ

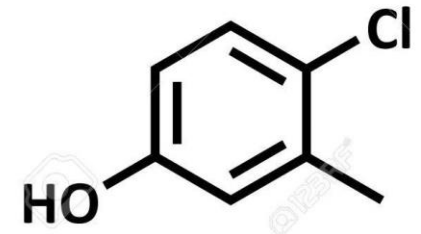
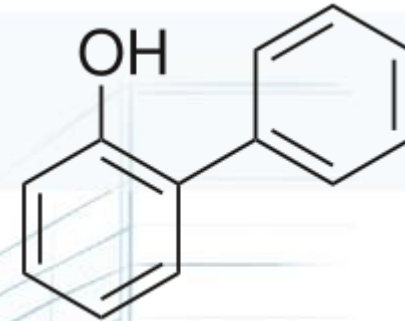
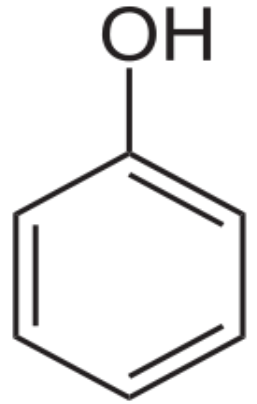
2-ФЕНІЛФЕНОЛ

АЛКІЛОВІ ЕФІРИ ПАРА-ПРОКСИБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

БОРНОЇ КИСЛОТИ

СОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ І ЇХ ВІДПОВІДНОЇ СОЛІ.

ОТЖЕ, ПЕРЕД ВИБОРОМ КОНСЕРВАНТУ ДЛЯ СКЛАДУ **НЕОБХІДНО РЕТЕЛЬНО ОЦІНИТИ PH РОЗЧИНУ І РКА КОНСЕРВАНТУ.**



Консерванти, традиційно використовувані у рідких лікарських формах для перорального застосування

- спирт;
- бензиловий спирт, бронопол;
- хлорбутол, хлоркрезол;
- бутилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен;
- фенол;
- фенолетано натрію бензоат;
- антимікробні розчинники, такі як пропаіленгліколь, хлороформ та ін.

КОРИГЕНТИ СМАКУ ТА ЗАПАХУ

Покращення
смаку та запаху
лікарського
препарату

Зниження абсорбції
антибіотиків та
сульфаніламідних
речовин

Сахароза

Сорбіт

Глюкоза

Ментол

**Ефірні
олії**

Перелік коригентів смаку та запаху, що використовуються в технології рідких лікарських форм

Група	Речовини
Синтетичні	Анетол, аспартам, бензальдегід, гліцин, ванілін, глутамат натрію, дульцин, ментол, метилсаліцилат, сахарін, сахарінат натрію, сахарінат кальцію, тимол, циклакат натрію, циклакат кальцію, етилацетат, етилванілін
Природні	Ваніль, глюкоза (декстроза), декстран, какао, ксиліт, маніт, лактоза (цукор молочний), цукор, сахароза, сорбіт, фруктоза (левульоза, фруктозний цукор)
Олії ефірні	Анісова, апельсинова, бергамотова, гвоздична, геранієва, кардамонова, кориандрова, корична, лавандова, ялицева, лимонна, мускатного горіха, м'яти (м'яти колосової), м'яти перцевої, померанцева, розмаринова, трояндова, тим'янова, тминна, кріпна, фенхелева, хвойна (соснова), евкаліптова
Сиропи	Акації, апельсиновий (ароматний, вишневий, імбирний, какао, лимонний, малиновий, цукровий, кореня солодки, толуанського бальзаму, чорносмородиновий, еріодиктиону ароматний
Настоянки	Апельсинова (ароматна), ванвльна, імбирна, кардамонова, толуанського бальзаму
Розчини, соки води,	Розчин сорбіту, вода м'ятна (м'яти перцевої), вода корична, вода померанцева, вода трояндова, вода фенхелю, сік вишневий, сік малиновий
Спирти	Апельсиновий складний, бензальдегіду, лавандовий, лимонний, м'яти перцевої, розмариновий
Екстракти	Кореня солодки, тим'ян' рідкий, чабреця рідкий, еріодиктиону рідкий
Еліксири	Ароматний, ізоалкогольний, толуанський бальзам, бензальдегіду складний

БАРВНИКИ

Покращення зовнішнього
виду лікарського
препарату, підвищення
споживчих властивостей

При утворенні
комплексних сполук
знижують рівень
абсорбції

Арамант

Тропеолін О

Індігокармін

**Кислотний
червоний**

Руберозум

Перелік барвників, що використовуються в технології рідких лікарських форм

Барвник	Color index	Рекомендації ВООЗ	Країни ЄЕС
Червоні			
Арамант	16085	+	+
Азорубін (кислот. червоний)	14720	+	+
Еритрозін	45430	+	+
Червоний № 40	16035	+	—
Понсо 4R	16255	+	+
Цитрусовий червоний №2	12156	—	—
Помаранчеві та жовті			
Хіноліновий жовтий	47005	+	+
Хризоїн (Тропеолін О)	14270	—	—
Сонячний жовтий	15985	. +	+
Тартразін	19140	+	+
Зелені та блакитні			
Зелений міцний FCF	42053	+	—
Зелений харчовий	44090	—	+
Індігокармін	73015	+	+
Патентований блакитний	42051	—	+
Діамантовий блакитний FCF	42090	+	+
Коричневі та чорні			
Коричневий ЦТ	20285	+	+
Діамантовий чорний PN	28440	-	+

ПРОЛОНГАТОРИ, РЕГУЛЯТОРИ В'ЯЗКОСТІ

Підвищують
в'язкість,
продовжують
дію
лікарського
препарату



Зниження
абсорбції

Метилцеллюлоза

Na-КМЦ

Аубазідан

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

ЗАГАЛЬНА СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕНЬ ПО СТВОРЕННЮ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

попереднє
вивчення
об'єктів
дослідження

встановленн
я значимих
фармацевтич
них
чинників,
розробка
оптимальног
о складу і
технології
лікарської
форми

вивчення
впливу
фармацевтичн
их факторів на
вивільнення і
ступінь
всмоктування
АФІ з
відібраних
складів
(композицій)

вивчення
відібраних
складів
стабільності
при
зберіганні

визначення
параметрів
фармакокіне
тики і БД
лікарських
препаратів в
композиціях

Алгоритм розробки складу та технології рідких лікарських форм (розчинів, суспензій, емульсій)

Розробка складу

Вибір АФІ або субстанції

Вивчити (розробити) методики якісного та кількісного аналізу АФІ

Вибір допоміжних речовин

Обґрунтувати концентрацію АФІ

Вибір розчинника

Вивчити метод розчинення

Вивчити сумісність АФІ та допоміжних речовин

Фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження

Вивчити фізико-хімічну
сумісність ЛАФІ з
допоміжними
речовинами

Вивчення динаміки
вивільнення АФІ

Розробити методики
якісного та
кількісного аналізу

Розробка технології

Обґрунтування способу
введення АФІ та допоміжних
речовин, способу розчинення

Вивчити вплив технологічних
параметрів на якість
препарату

Вибір упаковки (вивчити
вплив виду упаковки на
стабільність ЛП)

РОЗЧИНИ

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ, ЩО ПРИЙМАЮТЬСЯ У ВИГЛЯДІ РОЗЧИНІВ, МАЮТЬ ВИСОКУ БІОЛОГІЧНУ ДОСТУПНІСТЬ, ШВИДКО ВСМОКТУЮТЬСЯ І НАДАЮТЬ ЛІКУВАЛЬНУ ДІЮ.

ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ ОБУМОВЛЕНА ВВЕДЕННЯМ ЇЇ В ЛІКАРСЬКУ ФОРМУ В РОЗЧИНЕНОМУ СТАНІ.

Коефіцієнт збільшення об'єму (КЗО)- величина, що показує збільшення об'єму при розчиненні 1,0 речовини

ПРИ СТВОРЕННІ РІДКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ОПТИМАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НЕОБХІДНО ВИВЧИТИ НАСТУПНІ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН:

- ЩІЛЬНІСТЬ,
- РОЗЧИННІСТЬ,
- ЗМОЧУЄМІСТЬ,
- ОБ'ЄМНІ ПАРАМЕТРИ,
- ОРГАНІЧНІ ЗВ'ЯЗКИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З ТЕХНОЛОГІЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В РОЗЧИНАХ.

АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ РОЗЧИНІВ







При розробці оптимального складу і технології розчинів для прискорення процесу розчинення лікарських речовин застосовують:

прості технологічні операції (нагрівання, попереднє подрібнення, перемішування),

більш складні прийоми (використання співрозчинників, комплексоутворювачів, солюбілізаторів та ін.).

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РОЗЧИНІВ

1. Вивчити фізико-хімічні, об'ємні і технологічні властивості АФІ (щільність, розчинність, КЗО, молярний об'єм, критична концентрація осадження та ін.).

2. Вивчити залежність хімічної структури АФІ і їх об'ємних властивостей.

3. Зробити розрахунок об'єму лікарської форми.

4. Провести розрахунок кількості (у відсотках) АФІ (або їх суми), що підлягають розчиненню на основі встановленої дози.

ЗАГАЛЬНА СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕНЬ ПО СТВОРЕННЮ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

5. Провести розрахунок об'єму розчинника.

6. Обґрунтувати спосіб введення АФІ і раціональної технології лікарської форми (подрібнення, порядок розчинення сухих речовин, порядок змішування рідких речовин, температура розчинення, час, швидкість перемішування, проціджування, фільтрування).

7. Вивчити сумісність і стабільність компонентів в розчині.

8. Подальші дослідження відповідно до загальної схеми

СУСПЕНЗІЇ

Якщо в технології розчинів головним питанням є **розчинність** лікарської речовини, то в технології суспензій - **термодинамічна стійкість**.

Підбір допоміжних речовин - (ВМС і ПАР) вважається **ПЕРШИМ ЕТАПОМ** в стабілізації суспензій. **ДРУГИМ ЕТАПОМ** є скринінг ресуспендіруемості і стійкості при використанні і зберіганні.

Поєднання декількох допоміжних речовин для стабілізації суспензій передбачає вирішення **ДВОХ ЗАВДАНЬ**:

- підвищення стійкості суспензій
- збільшення або збереження біологічної активності лікарської речовини при оптимумі стійкості самої лікарської форми

Абсорбція лікарських речовин з пероральних емульсій і суспензій залежить від:

- величини поверхні,
- в'язкості,
- поверхневого натягу,
- поверхнево-активних речовин,
- розчинюючої здатності компонентів дисперсійного середовища і утворення комплексів

В'язкість олійного середовища в емульсіях підвищується:

- при використанні більш щільної олії;
- при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатору Т-2, моноглицеридів і тд.
- при збільшенні молекулярної маси олійної середовища.

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙ

1. Встановити щільність лікарської речовини і віднести його за класифікацією до відповідної групи

2. Виміряти розмір часток речовини і диспергировать його до необхідного розміру

3. Побудувати ізотерму адсорбції парів води лікарською речовиною і визначити ступінь його гідрофільності. Якщо лікарська речовина відноситься до гідрофобним речовин, то необхідно підібрати ПАР з урахуванням хімічної сумісності і призначення суспензії

4. Приготувати розчини ПАР різної концентрації

5. Визначити поверхневий натяг цих розчинів

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙ

6. Встановити час занурення порошку в розчини ПАР

7. Побудувати криву залежності часу занурення даного порошку в розчин ПАР від його концентрації і знайти ККЗ

8. Визначити поверхневий натяг розчину ПАР при ККЗ

9. Розрахувати необхідну мінімальну в'язкість суспензії на підставі даних, отриманих за п. 1 і п. 2 відповідно до рівняння Стокса

10. Провести підбір суспендувачі речовини з урахуванням способу застосування і сумісністю його з іншими лікарськими субстанціями

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙ

11. Побудувати криву залежності в'язкості розчинів суспендуючі речовини від концентрації і по ній знайти концентрацію, відповідну мінімальній в'язкості

12. Визначити поверхневий натяг розчину ВМС з мінімальною в'язкістю. Зробити перерахунок кількості ПАР

13. Приготувати суспензію з урахуванням обраних параметрів дисперсності і в'язкості

14. Перевірити ресуспендіруемість суспензії і стабільність лікарської речовини

15. Подальші дослідження вести відповідно до загальної схеми.

ЕМУЛЬСІЇ

Основним **завданням** при створенні лікарських препаратів у вигляді емульсії є досягнення **фізичної, хімічної та мікробіологічної стабільності**.

Стабільність емульсії залежить від:

- природи емульгатора, дисперсійного середовища і олійної фази, співвідношення між маслом, водою і емульгатором,
- способу приготування емульсії,
- способу введення емульгатора (ПАР, ВМС і ін.).

Дисперсність емульсій, їх реологічні властивості, стабільність, питома електропровідність залежать від

- сумарного ГЛБ (гідрофільно-ліпофільного балансу) емульгаторів * o / v / v / o .

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙ

1. Визначення природи лікарської речовини (гідрофобна, гідрофільна)

2. Визначення природи дисперсійного середовища і дисперсної фази

3. Обґрунтування способу введення лікарської речовини до складу емульсії

4. Вибір емульгатора (з урахуванням механізму його стабілізації, токсичності, величини рН, хімічної сумісності з лікарськими речовинами, призначення емульсії)

СТРУКТУРА РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙ

5. Розрахувати оптимальне співвідношення між маслом, водою і емульгатором. При приготуванні в аптечних умовах - розрахувати склад первинної емульсії (Corpus emulsionis) і вибрати спосіб приготування первинної емульсії

6. Обґрунтувати спосіб введення емульгатора

7. Визначити оптимальний спосіб приготування емульсії

8. Подальші дослідження проводяться відповідно до схеми

Дякую за увагу!!!

