УДК 615.45(477)

РОЗВИТОК І СУЧАСНИЙ СТАН ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ НА УКРАЇНІ

Д. П. САЛО, Є. Є. БОРЗУНОВ

Харківський фармацевтичний інститут,
Київський інститут удосконалення лікарів

Роки Радянської влади в нашій країні ознаменувалися великими темпами розвитку виробництва і високим життєвим та культурним рівнем народу. Як наслідок високої культури щороку зростає потреба радянських людей в медикаментах, а це в свою чергу вимагає і постійного розвитку науки про технологію ліків.

Як наука, технологія дістала можливість оформитися тільки після Великої Жовтневої соціалістичної революції. Перетворення технології ліків з практичної в наукову дисципліну проводилось систематично й організовано. Вже в грудні 1924 року рішенням І Всеросійського з'їзду з фармацевтичної освіти практичну фармацію було визначено як науку «технологію ліків і галенових препаратів», а згодом постановами Комуністичної партії і радянського уряду було встановлено фармацевтичне , звання провізора та помічника провізора (1936 р.) і вчені ступені доктора та кандидата фармацевтичних наук (1937 р.). За порівняно невеликий відрізок часу (10—20 років) була створена вітчизняна фармацевтична промисловість. На кафедрах вищих учбових закладів і в науково-дослідних інститутах провадили дослідження в галузі фармацевтичної технології такі відомі вчені, як М. А. Валяшко, О. Д. Розенфельд, Я. І. Фіалков та ін. У цей період видається ряд підручників і практичних посібників (Л. Г. Спаський, С. Ф. Шубін та ін.).

Важливим внеском у технологію ліків стали роботи радянських вчених Н. А. Александрова, О. С, Прозоровського, І. А. Павлова, В. А., Рахманова, О. Н. Кудріна, С. Ф. Шубіна, І. О. Муравйова та інших, в яких встановлено взаємозв'язок між терапевтичною дією лікарської речовини, її формою і шляхами введення. Ці роботи були поштовхом для розвитку в нашій країні нової науки — біофармації.

Зростаюча культура радянського народу, а також розширення мережі лікувально-профілактичних медичних закладів викликали значний попит на ліки, що в свою чергу привело не тільки до значного розширення аптечної мережі, а і до збільшення продуктивності праці в процесі виготовлення ліків. Робота в цьому напрямку проводилась. як за рахунок удосконалення та інтенсифікації існуючих методів виготовлення ліків в аптеках, так і за рахунок збільшення кількості готових лікарських засобів промислового виробництва. Завдяки стрімкому розвитку хіміко-фармацевтичної промисловості Радянський Союз з-країни, що в дореволюційний період імпортувала багато ліків, перетворився в країну, що забезпечує власну потребу та необхідний експорт. При цьому середня вартість одної лікарської форми в СРСР значно нижча, ніж в капіталістичних країнах. У процесі перетворений науки в безпосередню виробничу силу в нашій країні на передній плай були висунуті проблеми інтенсифікації науково-технічного прогресу, підвищення його результативності і збільшення віддачі при запровадженні наукових досягнень. При виконанні цих завдань українські фармацевти-технологи досягли значних успіхів. Показовим є те, що всі дослідження, які проводились і провадяться в області технології ліків, актуальні, тісно зв'язані з практикою і служать підвищенню рівня науково-дослідної роботи, поліпшенню лікарського обслуговування населення.

Результати численних теоретичних і експериментальних досліджень систематично публікуються в науково-технічній та періодичній літературі, представляються на координаційних та наукових нарадах і конференціях. Так, наприклад, на Всесоюзній ювілейній конференції з тех.-нології ліків у м. Ташкенті з України було представлено 43 доповіді На науково-практичні теми, в яких було охоплено всі питання виробництва лікарських форм. На основі останніх досягнень фізики, хімії, математики, біології проведені і висвітлені в доповідях різнобічні дослідження виробництва ін'єкційних розчинів, технології таблеток, м'яких і рідких лікарських форм, галенових і фітохімічних препаратів тощо.

Нижче ми наводимо короткий огляд з технології ліків на Україні, зроблений на основі теоретичних і експериментальних досліджень відповідно до існуючої нині класифікації лікарських форм.

Тверді лікарські форми. В аптечній практиці близько 30% всієї і рецептури становлять порошки. За радянський період були теоретично обгрунтовані і вдосконалені процеси їх подрібнення і змішування. Велику увагу приділяли і дозуванню порошків. Зокрема, було запропоновано і впроваджено в практику дозатори вагового (від 0,1 *г* до 1,5 *г)* і об'ємного (від 1 *г* до 100 *г)* методів.

Колективами співпрацівників Харківського, Дніпропетровського, фармацевтичних інститутів та Київського інституту удосконалення лікарів детально вивчені технологічні прийоми виготовлення складних порошків з отруйними і барвними ліками, питання сумісності і заготовок як напівфабрикатів найбільш часто повторюваних сумішей порошкоподібних лікарських речовин та ін.

Оскільки виготовлення порошків залишається малопродуктивним процесом, українськими вченими і практичними працівниками проводиться велика робота по виявленню і підбору часто повторюваних прописів порошків і заміні їх таблетками. Найбільша кількість дослі-

джень по розробці технологічних регламентів виробництва таблеток виконана співпрацівниками Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту, аптечного відділу Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології, фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту. Слід відмітити, що вперше в СРСР працівники ХНДХФІ розробили методику аналізу екстемпоральної рецептури аптек за допомогою рахувально-перфораційних машин. В результаті в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті запропоновано промисловості більш як 50 прописів таблеток, що оформлені технічною документацією, в аптечному відділі Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології — більше 30, на фармацевтичному факультеті Львівського мед-інституту — 10.

З метою розширення асортименту готових лікарських засобів з врахуванням позитивних властивостей багатьох твердих лікарських форм провадяться дослідження по капсульованих формах, гранулах, кишковорозчинних таблетках, таблетках пролонгованої дії. Розробляються технологічні регламенти на багатошарові таблетки і ті, що покриваються захисними оболонками, вивчається кінетика виділення ліків з твердих лікарських форм із заданими властивостями, запропоновані таблетки для виготовлення мікстур, розчинів, очних капель, мазей. Провідна роль в напрямку цих досліджень належить Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституту, який став методичним центром в СРСР по виробництву готових лікарських засобів.

При розробці технологічних регламентів на тверді лікарські форми запроваджуються принципи наукового обгрунтування дії лікарських і допоміжних речовин, вишукуються оптимальні варіанти прописів ї параметрів, досліджуються теоретичні основи технології таблетування, гранулювання, капсулювання, визначається фізична і хімічна стабільність при зберіганні. При цьому розробляються і впроваджуються у практику оригінальні методики постадійного контролю виробництва, прилади для визначення якості готової продукції, нові допоміжні матеріали. На основі експериментальних даних запропоновано склади для покрить таблеток і пролонгування дії лікарських речовин, сухі порошки для приготування суспензій, таблетки для застосування в дитячій лікувальній практиці, а також прилади для визначення міцності і розпадання таблеток. У Державну фармакопею СРСР X видання введені нові допоміжні речовини для виробництва таблеток: твін 80, каолін, полівініловий спирт, різні похідні целюлози, а також методи визначення якості кишковорозчинних таблеток.

Результати досліджень оформлені у вигляді проектних завдань і рекомендацій на конструювання різного обладнання для виробництва готових лікарських засобів: сушилок, вібраційних сит, грануляторів, апаратів для покриття таблеток, таблеткових машин та ін. Нині промисловість випускає таблеткові ротаційні та ексцентрикові преси, сушилки у суспендованому шарі, гранулятори, різні пакувальні машини та ін.

Плідна співдружність вчених і працівників виробництва привела до того, що медична промисловість і виробничі підприємства аптеко-управлінь виготовляють понад 400 назв твердих лікарських форм загальною кількістю понад 20 000 тонн.

Рідкі ліки. Рідкі лікарські форми займають більше половини всієї рецептури. Цим і пояснюється, що кількість наукових досліджень з цієї галузі також є найбільшою. Робота по дослідженню рідких ліків проводиться у напрямках збільшення продуктивності праці при виготовленні рідких ліків і заміни їх більш стабільними і портативними формами (таблетки, капсули та ін.).

Удосконалення аптечної технології проводилось за допомогою «малої механізації». У нас запроваджено високопродуктивні перегінні апарати для одержання дистильованої води (30 *л* на годину), автоклави, стерилізатори, інфундирні апарати, бюреткові системи, фільтрувальні, розливні, обкатувальні машини, дозатори для очних капель на 5 і 10 *мл,* мікстур та інших рідин об'ємом до 500 *мл.* Продуктивність дозаторів 5—10 доз на хвилину. З 1952 р. в аптеках введена єдина бюреткова система і всі рідкі ліки виготовляються вагооб'ємним методом.

Велике значення для удосконалення технології рідких ліків мала внутрішньоаптечна заготовка напівфабрикатів і концентратів для виготовлення настоїв, відварів тощо. Це стало можливим завдяки великій дослідницькій роботі по вивченню стабільності й умов консервування рідких ліків з метою збільшення їх строку зберігання. Одночасно глибоко вивчались теоретичні положення щодо факторів, які впливають на чистоту, швидкість і повноту екстракції діючих речовин з рослинної сировини, можливості випуску рідких ліків заводами в готових упаковках та ін.

На основі широких досліджень багатьма дослідниками запропоновано технологію виготовлення екстрактів і концентратів (Харківський фармацевтичний інститут і Київський інститут удосконалення лікарів), стабільних і пролонгованих очних капель в заводських умовах (Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут і Київський інститут удосконалення лікарів), сиропів і суспензій для дитячої практики, заготовок для мікстур, розчинів (Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут, аптечний відділ Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології). В результаті, в аптечній практиці широко використовуються сухі і рідкі екстракти-стандарти, що значно полегшило і прискорило приготування настоїв, мікстур, відварів.

Підкреслюючи важливе значення очних капель, ДФ X підвела їх до рівня ін'єкційних розчинів і визначила вимоги до них у спеціальній загальній статті «Очні каплі». Якість очних капель значно поліпшилась: зони виготовляються стерильними, гранично чистими і стабільними, подовженої дії. Останнє забезпечується введенням у розчин консервантів левоміцетину і борної кислоти та пролонгованої речовини метилцелюлози. Ряд галенофармацевтичних фабрик приступили до їх промислового випуску. Використовуючи дані досліджень і враховуючи широкі можливості одержання стійких дисперсних систем з допомогою синтетичних емульгаторів, аптечні працівники впроваджують у технологію емульсій, суспензій і лініментів метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, харчові емульгатори «Т-1», «Т-2», ланолін та інші речовини індивідуально і в комбінації між собою. Однак, на жаль, подібна практика не носить повсюдного характеру, оскільки аптечна мережа до цього часу не має в достатній кількості великого набору емульгаторів.

Основний напрямок досліджень багатофазних ліків полягає в одержанні стійких емульсій, суспензій, лініментів. В їх технології велику роль відіграє вибір емульгатора і методу диспергування. Теоретичне обгрунтування виготовлення таких лікарських форм ще в 1936 році дав С. Ф. Шубін. Потім українські вчені спрямували свої дослідження на пошуки високоефективних вітчизняних емульгаторів, природного походження. У Харківському фармацевтичному інституті показали можливість застосування як емульгаторів фосфатидних концентратів, згущеного молока, бентонітів, в Одеському — з цією метою запропоновано використовувати жмихи мигдалю й арахісу, в Цент ральній науково-дослідній аптечній лабораторії — крохмаль, на фармацевтичному факультеті Львівського медичного інституту — жироцукри.

З введенням у фармацевтичну практику поверхнево-активних речовин, що мають велику емульгуючу здатність і фізіологічну індиферентність, виявилась можливість на основі фізико-хімічних досліджень науково обгрунтувати стабілізуючу дію емульгаторів. Група співпрацівників Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту і Запорізького фармацевтичного інституту показала, що емульгуюча здатність синтетичних емульгаторів зменшується із збільшенням кількості оксетильних груп і зменшенням вуглеводневих атомів у гідрофобній частині молекули емульгатора. В Київському інституті удосконалення лікарів установлено, що для виготовлення емульсій і стабілізації суспензій можуть бути використані різноманітні синтетичні високомолекулярні сполуки: натрій-карбоксиметилцелюлоза, твін 80, поліоксил-40-стеарат, метилцелюлоза та ін.

Нині завдяки численним роботам академіка Ребіндера, засновника нової галузі науки — фізико-хімічної механіки дисперсних систем, удосконалення технології емульсій і суспензій особливо успішно здійснюється в заводському виробництві і такі лікарські форми стають одним з видів промислової продукції.

Рідкі стерильні й асептично виготовлені ліки. З кожним роком розширюється асортимент ліків, що відпускаються в стерильному вигляді. Для забезпечення асептики виготовлення і досягнення стерильності і стабільності ліків українські вчені провели значну дослідницьку роботу. Зокрема, багато уваги приділялось питанням санітарного режиму в аптеках і асептичним умовам виготовлення ін'єкційних лікарських форм; стерилізації повітря бактерицидними лампами, знезараженню посуду й обробці рук асистентів діоцидом, методам виготовлення апірогенної води і стійких ін'єкційних розчинів, питанням перстерилізації деяких ін'єкційних розчинів та ін.

Великий вклад у розробку ліків для ін'єкцій зробила група вчених Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту, що працювала у співдружності з працівниками дослідного заводу інституту. Ними створені і запроваджені у виробництво автоматизовані установки для тонкої фільтрації ін'єкційних розчинів і повітря продуктивністю відповідно до 1000 л/год і 4000 $м^3$/год. Запропоновано оригінальний параконденсаційний метод циркулювання рідини в ампулах, на основі якого розроблені і запроваджені у виробництво установки для термічного миття ампул (продуктивність **100 000** шт. у зміну). Проведені глибокі дослідження в галузі стабілізації ін'єкційних розчинів; створені стабільні лікарські ін'єкційні форми для 20 розчинів лікарських препаратів, з яких 12 нових препаратів запропоновано співпрацівниками Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту.

Вперше в СРСР розроблена і запроваджена технологія ампулювання розчинів з газовим захистом за допомогою вакуумного методу заповнення ампул, що дозволило значно підвищити стабільність ряду препаратів: папаверину, ерготалу, тіаміну хлориду та ін.

Цікаві дослідження провадяться в Київському інституті удосконалення лікарів в галузі одержання стійких плазмозамінюючих ін'єкційних розчинів, по вивченню умов стабілізації і стерилізації ін'єкційних розчинів, на фармацевтичному факультеті Львівського медичного інституту по одержанню стійких ін'єкційних розчинів, масляних емульсій для ін'єкцій тощо. Великим досягненням є і те, що майже в усіх областях є аптеки, в яких ампулюють ін'єкційні розчини.

Глибоке вивчення проблем стерилізації, приготування і стабілізації ін'єкційних розчинів дозволило аптечним працівникам широко застосовувати консерванти, стабілізатори, антіоксиданти. Встановлені параметри стерилізації, у ряді випадків автоклавування замінене сте-

рилізацією текучою парою. Використання консервантів (фенолу, крезолів, ніпагіну, ніпазолу та інших) поліпшило якість асептично приготовлених ліків: сироваток, вакцин, деяких ін'єкційних розчинів. Підкислювання і підлужування розчинів дозволило підтримувати у лроцесі зберігання певне pH і запобігти реакції гідролізу, омилення, рацемізації, конденсації і полімеризації. Додавання антиоксидантів лрямої дії (відновлювачі сульфіт натрію, бісульфіт натрію, ронгаліт та ін.) і непрямого (комплексні сполуки типу трилону Б) дозволило запобігти процесу окислення лікарських речовин у розчині і збільшити строки їх зберігання. Застосування трилону Б в розчині гідрокарбонату натрію дало можливість стерилізувати й одержати прозорий розчин у великих кількостях. Метод апробований промисловістю.

Результатом розвитку й удосконалення технології розчинів для ін'єкцій є те, що сучасні аптеки і фармацевтичні підприємства СРСР виробляють більше 300 найменувань ліків для ін'єкцій. Тільки заводи в 1969 р. випустили понад 2,5 млрд. штук ампул.

М'які лікарські форми. Нещодавно технологія мазей, паст, супозиторіїв і т. п. базувалася на емпіризмі і шаблонних прийомах. Історично склалося так, що основами для м'яких лікарських форм були вазелін, ланолін, масло какао, рідше — тваринні жири. Перші кроки в удосконаленні цих форм почалися з пошуків нових ефективних основ. У практику були запроваджені гідрогенізовані жири, нафтові відходи, бентоніти та ін. Завдяки розвитку біофармації — галузі науки, що вивчає залежність терапевтичної активності препарату від типу лікарської форми, в технологію м'яких лікарських форм запроваджені принципи фізико-хімічного обгрунтування дії лікарської речовини й основи. В результаті було встановлено, що для забезпечення кращого терапевтичного ефекту необхідно мати набір основ із заданими властивостями і що замість класичного вазеліну та інших ліпофільних основ слід застосовувати гідрофільні основи. Це дозволяє одержувати мазі різного медичного призначення: поверхневої дії (покривні, захисні, косметичні і глибокої дії), проникаючі і резорбтивні. Останнім часом в залежності від природи, кількості основи, емульгаторів, лікарських речовин оперують фізико-хімічною класифікацією і технологію мазей визначають, виходячи з фізико-хімічних властивостей інгредієнтів, що входять в їх склад. Мазі підрозділяють на гомогенні (мазі-розчини, мазі-сплави, екстракційні мазі) і гетерогенні (суспензійні, емульсійні і комбіновані).

Значну роботу виконали в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті по синтезу водорозчинних основ у вигляді поліетиленоксидів з різною молекулярною вагою і відповідно різною консистенцією. Для виготовлення емульсійних мазей і модельованих форм із заданими властивостями була показана можливість застосування спиртів шерстяного воску, твінів, спенів та ін.

В Харківському фармацевтичному інституті запропонували гідрофільні та емульсійні основи для мазей, виготовлених за допомогою різних форм амінобентонітів. При цьому були встановлені фізико-хімічні методи регулювання стабільності і стійкості до висихання мазевих основ і мазей. Співпрацівники фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту провели дослідження використання агароїду як водорозчинної мазевої основи. Цікаві дослідження проведено і на фармацевтичному факультеті Львівського медичного інституту по застосуванню в технології ртутних мазей як емульгатора органічних перекисних сполук. В результаті великої дослідницької роботи розширився асортимент основ і емульгаторів, в практику запроваджені об'єктивні методи фізико-хімічної і фармакодинамічної оцінки; резорбції й ефективності ліків, поліпшився контроль якості м'яких лікарських форм.

Давньою лікарською формою є пілюлі, проте вони ще не втратили актуальності і нерідко зустрічаються в рецептурі аптек. Удосконалення методів виготовлення і пошуки нових допоміжних речовин для пілюль були розпочаті ще С. Ф. Шубіним. У наступному на основі фізико-хімічних даних якості пілюльної маси і властивостей пілюль на фармацевтичному факультеті Львівського медичного інституту було запропоновано як допоміжну речовину порошки моркви і буряка, в Харківському фармацевтичному інституті — суміші бентоніту з глюкозою (1:1) в пілюлях з деякими лікарськими речовинами і суміші бентоніту з білою глиною (1 : 1) в пілюлях з окислювачами.

Значний інтерес викликають дослідження, розпочаті в останні роки в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті по створенню медичних аерозолів для різних лікувальних цілей. Це і новий вид лікарської форми, яка у багатьох випадках вигідно відрізняється від існуючих більшою терапевтичною активністю. Аерозолі широко застосовуються для лікування верхніх дихальних шляхів, у гінекологічній і дерматологічній практиці, в хірургії для обробки ран і лікування опіків, в офтальмології, отоларингології та ін. Вперше у практиці в СРСР виробництво медичних аерозолів налагоджене на дослідному заводі Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту. Особливо слід зупинитися на фітохімічнйх дослідженнях при одержанні новогаленових препаратів, пошуках нових біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини, удосконаленні процесів екстракції і технології фітохімічнйх препаратів. Широкий діапазон робіт у цьому напрямку охоплює всі кафедри фармакогнозії вузів України, науково-дослідні заклади, хіміко-фармацевтичні заводи і галенові фабрики. В дослідженнях застосовуються сучасні методи вилучення й ідентифікації речовин: ультразвук, діаліз, ліофільне сушіння, хроматографія, іонообмінна адсорбція тощо.Запроваджуються елементи математичної оптимізації стадій технологічного процесу.

Великим досягненням українських вчених на чолі з академіком В. П. Філатовим є відкриття біогенних стимуляторів і введення в медичну практику багатьох цінних препаратів (пелоїдин, пелоїдодистилят та ін.).

Багато уваги приділяється українськими вченими і практичними працівниками питанням несумісності ліків (фармацевтичний факультет Львівського медичного інституту, Київський інститут удосконалення лікарів). Із збільшенням кількості ліків питання хімічної, фізичної, фармакологічної несумісності набувають ще більшого значення в технології ліків, хоч несумісні сполуки становлять 0,1% екстемпоральної рецептури; але оскільки поєднання ліків у рецептурі з кожним днем ускладнюється, можливі випадки збільшення відпуску терапевтично неактивних лікарських форм. З цього випливає, що проблему вивчення несумісностей не можна випускати з-під контролю, а дослідження з застосуванням інструментальних фізико-хімічних методів аналізу слід дедалі поширювати.

Таким чином, за роки Радянської влади технологія лікарських форм і галенових препаратів розвинулася в самостійну науку і зазнала великих успіхів у всіх напрямках. Однак на цьому не можна зупинятися. Перед спеціалістами, що працюють у галузі технології лікарських форм, стоїть ще багато теоретичних і практичних завдань. Гарантією їх успішного виконання є ентузіазм творчих працівників і прагнення їх якомога повніше розв'язати поставлені перед ними наукові проблеми.