

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ**

до лабораторних і практичних занять з дисципліни

**«Промислова технологія готових лікарських форм»**

для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та  
спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія»

Затверджено

Вченою радою

Навчально-наукового інституту

хімічних технологій та інженерії,

протокол № 3 від 30.11.2021 р.

Харків

НТУ «ХПІ»

2021

Методичні вказівки до лабораторних і практичних занять з дисципліни «Промислова технологія готових лікарських форм» для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» денної та заочної форм навчання / уклад.: С. В. Тимофеев, В. В. Анан'єва, Л. Г. Савченко, С. О. Петров. – Харків: НТУ «ХПІ», 2021. – 98 с.

Укладачі: С.В. Тимофеев

В.В. Анан'єва

Л.Г. Савченко

С.О. Петров

Рецензент: Ю.В. Овдієнко, провідний хімік ТОВ «ФК «ЗДОРОВ'Я»»

Кафедра органічного синтезу і нанотехнологій

## ВСТУП

Промислова технологія готових лікарських форм – це основна профільна дисципліна, що визначає зміст практичної діяльності інженера-технолога фармацевтичної промисловості, головні завдання якої – вивчення теорії одержання лікарських препаратів і методів їх виробництва, а також перспектив розвитку нових видів готових лікарських форм. Під технологією розуміють сукупність прийомів і способів одержання, обробки або переробки сировини, матеріалів, напівфабрикатів, виробів, що здійснюються з метою одержання готової фармацевтичної продукції, а також технологічний контроль і науково обґрунтовану стандартизацію виробництва у вигляді технологічних регламентів, методів, правил, графіків тощо.

Завдання фармацевтичної технології готових лікарських форм як науки полягає у виявленні фізичних, хімічних, механічних та інших закономірностей, а також найбільш ефективних економічних процесів із метою застосування їх у виробництві ліків. До основних завдань відноситься: розробка технологічних основ і методів виробництва нових лікарських субстанцій і препаратів; удосконалення існуючих лікарських препаратів; пошук, вивчення і використання у виробництві нових допоміжних речовин; вивчення стабільності і встановлення термінів придатності лікарських речовин, препаратів, напівфабрикатів та іншої продукції; вивчення ефективності технологічного процесу.

Промислове виробництво передбачає серійний масовий випуск готових лікарських препаратів за стандартними прописами. В основу фармацевтичного виробництва покладено широке використання машин, апаратів, потокових механізованих і автоматизованих ліній. Особливістю виробництва ліків є профілізація його в межах галузі, тобто створення спеціалізованих підприємств з випуску обмеженої кількості типів продукції. Спеціалізація підприємств дозволяє сконцентрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво новітніх досягнень науки і практики та удосконалювати якість продукції.

## Лабораторна робота № 1

### Принципи організації промислового виробництва ліків

**Мета:** засвоїти принципи організації промислового виробництва ліків, набути практичні навички щодо принципів побудови підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості та застосування основних принципів належної виробничої практики.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Основна термінологія в області виробництва фармацевтичних препаратів.
2. Поняття дрібносерійне та багатосерійне виробництво.
3. Профілізація в рамках галузі промислового виробництва ліків.
4. Цеховий принцип побудови підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості.
5. Основні принципи належної виробничої практики.

Підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості побудовані за цеховим принципом. **Цех** – основний виробничий підрозділ, призначений для виконання однотипних процесів або випуску однотипної продукції (таблетковий, аерозольний, ампельний чи інший). Кожний цех, у свою чергу, має кілька відділень або виробничих дільниць. Наприклад, таблетковий цех може мати дільниці: змішування інгредієнтів, висушування порошків або грануляту, пресування. Кожна дільниця складається з виробничих приміщень, технологічно пов'язаних між собою.

Загальновідомо, що виробництво лікарських засобів є однією з найвідповідальніших галузей промисловості, оскільки помилки внаслідок порушення рецептури або технології фармацевтичного виробництва можуть спричинити непоправну шкоду здоров'ю людини, навіть її смерть. Тому у фармацевтичній галузі діють дуже жорсткі вимоги до якості продукції та контролю за процесом її виробництва.

#### *Тестові завдання:*

1. Модифікований або некондиційний залишок вихідної сировини, матеріалів або напівфабрикатів, який без відповідної переробки не може

використовуватися для виробництва готового продукту:

- а) відходи;
- б) допоміжна речовина;
- в) готовий продукт;
- г) інгредієнт.

2. Будь-яка речовина (або суміш речовин), що дозволена до медичного застосування з метою виготовлення лікарських препаратів і володіє властивою їй терапевтичною, профілактичною або сприяючою діагностичі дією:

- а) активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ);
- б) проміжна продукція;
- в) допоміжна речовина;
- г) відходи.

3. Препарат з точно певними біологічними, фармако-терапевтичними і токсичними властивостями, який використовується для визначення властивостей інших препаратів в порівнянні з ним:

- а) стандартний препарат;
- б) активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ);
- в) допоміжна речовина;
- г) готовий продукт.

4. Сукупність правил з організації виробництва і контролю якості, яка є елементом системи забезпечення якості, що забезпечує стабільне виробництво лікарських засобів відповідно до вимог технічної документації та проведення контролю якості згідно з методами контролю якості (МКЯ):

- А) Належна практика дистрибуції (GDP);
- В) Належна лабораторна практика (GLP);
- С) Належна виробнича практика (GMP);
- Д) Належна фармацевтична практика (GPP);
- Е) Належна регуляторна практика (GRP).

5. Принципи та правила щодо дистрибуції, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів в процесі управління та організації їх оптової торгівлі на

усіх її етапах:

- A) Належна практика дистрибуції (GDP);
- B) Належна лабораторна практика (GLP);
- C) Належна виробнича практика (GMP);
- D) Належна фармацевтична практика (GPP);
- E) Належна регуляторна практика (GRP).

6. Максимально доступні кількості вихідної сировини, напівпродуктів, проміжної продукції, необхідні для виготовлення зазначеної кількості готової продукції, які відображені в технологічній документації:

- а) норми витрат;
- б) технологічна стадія;
- в) технологічна операція;
- г) лікарська форма.

7. Перелік фізичних, хімічних, біологічних і мікробіологічних випробувань і критеріїв прийнятності, за допомогою яких визначають, що фармацевтичний препарат має необхідну якість:

- а) серія;
- б) специфікація;
- в) сертифікат;
- г) нормативна документація.

## **Лабораторна робота № 2**

### **Нормативно-технічна документація у виробництві готових лікарських засобів**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з впровадженням у виробничий процес нормативно-технічної документації.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Система ліцензування виробництва.
2. Нормативно-технічна документація (НТД) та її вимоги до виробництва ліків.
3. Основні категорії НТД та їх визначення.

4. Визначення матеріального балансу та його практичне значення при виробництві фармацевтичних препаратів.

5. Валідація.

Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно зі стандартами, що містять високі вимоги до забезпечення якості лікарських засобів при їхній розробці, виробництві та контролі. Система видачі торгових ліцензій передбачає проходження всіма лікарськими засобами експертизи у компетентному уповноваженому органі, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам щодо безпеки, якості й ефективності. Система ліцензування виробництва забезпечує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейському ринку, виготовлена лише виробниками, що мають відповідну ліцензію, чия діяльність регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в Європейському Співтоваристві незалежно від того, де реалізується продукція – на території Співтовариства, чи за її межами.

Промислове виробництво ліків регламентується відповідною нормативно-технічною документацією (НТД), затвердженою за встановленим порядком.

Нормативна документація – це документи, що встановлюють правила, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або її результатів.

НТД на лікарські препарати, лікарську рослинну сировину і вироби медичної техніки поділяють на такі категорії:

1. Технологічні і технічні регламенти.
2. Державна фармакопея (ДФ).
3. Аналітична нормативна документація.
4. Державні стандарти (ГОСТ, ДСТУ).
5. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України (ГСТУ).
6. Технічні умови (ТУУ).

7. Керівний нормативний документ (КД) – інструкції, методичні вказівки тощо.

8. Виробничі технологічні інструкції.

*Внутрішні документи:*

- накази, розпорядження;
- стандарти підприємства;
- стандартні робочі (операційні) методики;
- керівництва з виробництва;
- реєстри документів;
- специфікації;
- протоколи виробництва;
- методики;
- методи контролю якості (МКЯ);
- досьє виробничої серії;
- реєстраційне досьє;
- реєстраційне свідоцтво;
- ынструкції з медичного застосування;
- листки-вкладиші;
- досьє виробничої дільниці;
- технологічний регламент;
- технологічні рецептури;
- технологічні інструкції;
- інструкції з пакування.

При виробництві фармацевтичних препаратів практичне значення має матеріальний баланс. *Матеріальний баланс* – співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції, використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції, побічних продуктів, відходів і втрат; співвідношення теоретично можливого і

практично отриманого виходу готової продукції. Чим повніше він складений, тим якісніше здійснюється процес виробництва.

Складається матеріальний баланс як для всього технологічного процесу в цілому, так і на кожен окрему стадію або технологічну операцію, на одну серію виробництва згідно об'єктивних результатів пропонованого рівня технології виготовлення лікарських засобів.

Скорочене рівняння матеріального балансу має наступний вигляд:

$$C = C_1 + C_2,$$

де:  $C$  – вихідні сировина і матеріали;

$C_1$  – готова продукція;

$C_2$  – втрати.

Матеріальний баланс розраховується за наступними показниками:

$$\eta \text{ (вихід)} = \frac{C_1}{C} \times 100\%$$

$$\varepsilon \text{ (трата)} = \frac{C_2}{C} \times 100\%$$

$$K_{\text{витр.}} \text{ (витратний коефіцієнт)} = \frac{C}{C_1} \quad (K_{\text{витр.}} \text{ завжди } > 1)$$

$$N_{\text{витр.}} \text{ (витратна норма)} = K_{\text{витр.}} \cdot n,$$

де  $n$  – кількість речовини за прописом.

На кожен виготовлену серію необхідно складати протокол виробництва.

Проведені технологічні операції оформляють у вигляді щоденних протоколів виробництва та контролю серії.

### **Практичні завдання:**

1. Складіть робочий пропис і розрахуйте матеріальний баланс на виробництво 100 пак. порошку «Грипостад», що містить, г:

*Парацетамолу* - 0,600

*Сахарози* - 1,500

*Кислоти аскорбінової* - 0,050

*Аеросилу* - 0,005

Матеріальний баланс розрахуйте, використовуючи витратний коефіцієнт ( $K_{\text{витр.}}$ ), який дорівнює 1,025.

2. Розрахуйте матеріальний баланс виробництва таблеток «Зокор» № 150, виготовлених методом прямого пресування. До складу препарату (на одну таблетку) входять такі компоненти, г:

*Симвастатину* - 0,5000

*Крохмалю картопляного* - 0,0390

*Кальцію стеарату* - 0,0055

*Тальку* - 0,0055

Виготовлення таблеток здійснюється в кілька стадій і має сумарний витратний коефіцієнт 1,150 на стадіях «відважування і просіювання сировини», «приготування таблеткової маси», а також «таблетування і обезпилювання».

3. Складіть робочий пропис і розрахуйте матеріальний баланс виготовлення капсул «Кладид» № 100, які містять на одну капсулу, г:

*Кларитроміцину* - 0,0020

*Лактози моногідрату* - 0,1000

*Крохмалю кукурудзяного* - 0,0500

*Тальку* - 0,0001

*Магнію стеарату* - 0,0002

Сумарний витратний коефіцієнт ( $K_{\text{вигр.}}$ ) складає 1,003 на стадіях «відважування і просіювання сировини», «приготування маси для інкапсулювання» та «інкапсулювання».

*Приклади розв'язання.*

1. Для приготування порошку «Гріппостад» № 100 необхідно:

Парацетамолу:  $0,6 \times 100 = 60,0 \text{ г} \times 1,025 = 61,5 \text{ г}$

Сахарози:  $1,5 \times 100 = 150 \text{ г} \times 1,025 = 153,75 \text{ г}$

Кислоти аскорбінової:  $0,05 \times 100 = 5,0 \text{ г} \times 1,025 = 5,125 \text{ г}$

Аеросилу:  $0,005 \times 100 = 0,5 \text{ г} \times 1,025 = 0,5125 \text{ г}$

Сумарний матеріальний баланс становить:  $220,88 = 215,5 + 5,38$

Аналогічно здійснюється розрахунок задач № 2 і № 3.

## Лабораторна робота № 3

### Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей сипких матеріалів у виробництві таблеток

**Мета:** засвоїти фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості порошкоподібних діючих речовин і їх вплив на технологію таблетування.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Фізико-хімічні властивості сипких матеріалів та їх вплив на технологію виробництва таблеток.
2. Визначення понять: насипна густина порошоків, густина після усадки, плинність (сипучість), пресуємість порошку (грануляту), тиск виштовхування та їх вплив на технологію виробництва таблеток.

Раціональний спосіб таблетування багато в чому залежить від фізико-хімічних властивостей діючих речовин та вибору асортименту і кількості допоміжних речовин. Як діючі матеріали застосовують сипкі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок до 0,2 мм) або гранульованих (розмір часток від 0,1 до 3 мм) частинок, які мають певні фізико-хімічні й технологічні властивості.

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних речовин включають форму і розміри кристалічних частинок, питому, контактну поверхню і істинну густину порошоків, коефіцієнт контактного тертя, наявність кристалізаційної води, розчинність, змочуваність, гігроскопічність та ін.

Частинки порошоків найчастіше бувають **анізотричними** (несиметричні, різноосні). Вони можуть бути подовженої форми, коли довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки та ін.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більші за товщину (пластинки, лусочки, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має **ізодіаметричні** частинки (симетричні, рівноосні) – кулястої форми, кубики, октаедри тощо.

Форму частинок визначають за відношенням їхньої середньої довжини до середньої ширини – так званий **фактор форми**. Існує шість кристалічних

систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінічна, триклінічна.

Серед діючих речовин, які використовуються для виробництва таблеток, значне місце займають кристалогідрати. Поведінка їх в технологічному процесі отримання таблеток є різною і у ряді випадків вимагає особливих підходів при проведенні будь-якої технологічної стадії. Так, для деяких речовин потрібні спеціальні умови сушки: без нагріву або при температурі, що не перевищує 30°C; деякі пресуються в таблетки безпосередньо без допоміжних речовин та ін.

Фізико-хімічні характеристики мас для таблетування знаходяться в тісному взаємозв'язку з технологічними властивостями порошкоподібних речовин, такими як: фракційний (гранулометричний) склад, насипний об'єм, плинність, кут природного укосу, сила виштовхування, стійкість таблеток до роздавлювання, вміст вологи, час розпадання.

Подрібненність порошку і його фракційний склад можуть бути визначені за допомогою просіювання через сита з певними розмірами отворів згідно з методикою ДФУ вид. 1, розд.2.9.12.

### ***Практичні завдання:***

1. При просіюванні сировини отримали основну фракцію, яка проходить крізь сито №180 – 95% і 25% – крізь сито №125. До якого виду порошоків відноситься даний фракційний склад?
2. Під час просіювання сировини через сито № 90 отримали відсів в кількості 97% и 3% через сито № 63. Визначте тип фракційного складу даної порошкоподібної маси.
3. При аналізі якості досліджуваної субстанції виявлено, що серії 100513, 110513, 130513 володіють плинністю 11,1, 8,0, 5,1 с/100 г, відповідно. Які причини могли привести до подібного розкиду даних? Яка з перерахованих серій субстанції краще?

### *Приклади розв'язання*

1. Дані показники просіяного порошку відповідають дрібному порошку (не менше 95% пройшли через сито №180 і не більше 40% порошку – через сито №125).

### ***Лабораторні роботи:***

#### ***Завдання № 1. Визначення фракційного (гранулометричного) складу.***

*Методика.* 100,0 г порошку, зваженого з похибкою  $\pm 0,1$  г, просіюють через набір з п'яти послідовно зібраних сит. Сита необхідно використовувати з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм. Наважку порошку поміщають на верхнє (саме велике) сито і весь комплект струшують (вручну або на механізованому пристрої) протягом 5 хв. Потім сита знімають по черзі одне за одним. Просіви і відсіви матеріалу на ситах зважують. Вміст фракцій різної крупності виражають у відсотках від загальної маси. Фракцію, що пройшла через сито певного розміру, позначають знаком «-» (мінус), а решту на даному ситі – знаком «+»(плюс).

#### ***Завдання № 2. Визначення форми та розміру часток порошків методом мікроскопії.***

*Методика.* Певну кількість порошку (напр., від 10,0 мг до 100,0 мг) суспендують в 10 мл відповідної рідини, в якій порошок не розчиняється, додають, якщо необхідно, допоміжну речовину, яка покращує змочуваність частинок. Порцію отриманої гомогенної суспензії поміщають в розрахункову чашку мікроскопа і спостерігають форму частинок і їх площу, що відповідає не менше 10,0 мкг досліджуваного порошку. Враховують всі частинки, розміри яких виходять за межі встановленого інтервалу. Допустиму кількість частинок, яка виходить за межі встановленого інтервалу, зазначено в окремих статтях.

#### ***Завдання № 3. Визначення насипної густини матеріалу.***

Насипну (об'ємну) густину порошку визначають на пристрої для вібраційного ущільнення порошків 545P-AK-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання (МЗТО), який складається з таких частин:

– градуйований циліндр об'ємом 250 мл (ціна поділки – 2 мл); маса циліндра – (220±44) г;

– струшувальний пристрій, який забезпечує 250±15 соскоків циліндра в хвилину з висоти 3±0,2 мм, або номінально 300±15 соскоків з висоти 14±2 мм; підставка для градуйованого циліндра, забезпечена тримачем, яка має масу 450±10 г.

**Методика.** Зважують 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г і обережно, без ущільнення засипають його у вимірювальний циліндр (1) і записують насипний об'єм до усадки ( $V_0$ ) з точністю до найближчої мітки. Встановлюють амплітуду коливань (35-40 мм) за допомогою регульовального гвинта (4) і після відмітки за шкалою (2) фіксують положення контргайкою (5). Частоту коливань встановлюють за допомогою трансформатора в межах 100-120 кол/хв по лічильнику.

Залежно від насипної густини ( $\rho_n$ ) розрізняють порошки наступним чином:

$\rho_n > 2000$  кг/м<sup>3</sup> – дуже важкі,

$1100 < \rho_n < 2000$  кг/м<sup>3</sup> – важкі,

$600 < \rho_n < 1100$  кг/м<sup>3</sup> – середні,

$\rho_n < 600$  кг/м<sup>3</sup> – легкі.

#### **Завдання № 4. Визначення плинності.**

Визначення проводять згідно з методикою, наведеною в ДФУ. Метод лійки з віброприладом. Допускається проводити визначення з використанням лійки з віброприладом, що забезпечує амплітуду коливань від 0,04 мм до 0,1 мм при частоті 50 Гц. Конструкція повинна забезпечувати стійкість приладу при вібрації.

**Методика.** У суху лійку, вихідний отвір якої закрито заслінкою, поміщають без ущільнення наважку використовуваного матеріалу з точністю 0,25 г. Включають віброприлад і через 20 сек відкривають заслінку. Визначають час, необхідний для повного висипання зразка з лійки. Проводять три визначення.

Найбільш точні результати, з доброю відтворюваністю отримують при визначенні на стандартних приладах, наприклад, приладі моделі GDT

Маріупольського заводу технологічного обладнання.

Плинність розраховують за формулою:

$$V_c = \frac{m}{t-20},$$

де:  $V_c$  – плинність, г/с;

$m$  – маса наважки, г;

$t$  – повний час дослід, с;

20 – час струшування, с.

Звичайно проводять 3 повторних вимірювання і обчислюють остаточний результат.

Непрямою характеристикою властивості плинності є визначення кута природного укосу – кут між лінією, що утворює конус з сипкого матеріалу і горизонтальною площиною. Дану характеристику визначають за допомогою того ж приладу. Кут природного укосу змінюється в широких межах від 25-35° для добре плинних і до 60-70° для менш плинних матеріалів. Звідси, чим менше кут укосу, тим вище плинність.

Для визначення кута природного укосу, попередньо встановлюють об'єм порошку, який повинен заповнити кільце, з утворенням гірки. Потім отриманий об'єм порошку засипають у лійку, включають вібропристрій, відкривають заслінку. Після витікання порошку вимикають вібропристрій, прибирають надлишки порошку і підводять кутомір, визначаючи за шкалою кут природного укосу.

#### *Завдання № 5. Визначення пресуємості.*

*Обладнання.* Для визначення пресуємості матеріалу наважку порошка масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі з тиском 120 МПа.

*Методика.* Наважку досліджуваної маси відважують на ручних вагах, поміщають в матрицю, яка підтримується нижнім пуансоном, і вставляють верхній пуансон. Матрицю поміщають на середину плунжера гідравлічного преса і пресують до необхідного питомого тиску, який позначено на манометрі.

Після пресування таблетку виштовхують з матриці нижнім пуансоном. Отриману таблетку зважують на торсіонних терезах, висоту вимірюють мікрометром, коефіцієнт пресуємості ( $K_{\text{прес}}$ , г/мм) обчислюють за формулою:

$$K_{\text{прес}} = \frac{m}{H},$$

де:  $m$  – маса таблетки, г ( $10^{-3}$  кг);

$H$  – висота таблетки, мм ( $10^{-3}$  м).

**Пресуємість** може бути визначена по стійкості таблетки до роздавлювання на приладах ХНІХФІ або ТВТ фірми «Ервека» і виражена в кг або ньютонках.

**Завдання № 6. Визначення сили виштовхування таблеток з матриць.**

**Методика.** Для визначення тиску виштовхування наважки порошку (грануляту) масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі з тиском 120 МПа. Виштовхування запресованої таблетки проводять нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється зусилля виштовхування.

Зусилля виштовхування розраховують за формулою:

$$P_{\text{виштовх}} = \frac{P_{\text{ман}} \times S_{\text{пл}}}{S_{\text{бок}}},$$

де:  $P_{\text{виштовх}}$  – тиск виштовхування, МПа;

$P_{\text{ман}}$  – дані манометра, МПа;

$S_{\text{пл}}$  – площа плунжера, дорівнює 26,4 см<sup>2</sup>, ( $10^{-4}$  м<sup>2</sup>);

$S_{\text{бок}}$  – площа бічної поверхні таблетки ( $2prh$ ), м<sup>2</sup>.

#### Лабораторна робота № 4

##### Отримання таблеток з використанням методу прямого пресування

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з отримання таблеток методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин і без них.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Визначення таблеток як лікарської форми та їх види.

2. Класифікація таблеток для орального застосування та за способом приготування.

3. Основні стадії виробництва таблеток.

4. Характеристика основних технологічних схем одержання таблеток.

За способом приготування таблетки поділяють на: *пресовані і формовані*.

Для більшості фармацевтичних препаратів технологія виробництва таблеток складається з наступних розрізнених операцій: зважування вихідного матеріалу, подрібнення, просіювання, змішування, грануляції, таблетування (пресування), нанесення покриття. Деякі з перерахованих операцій при виробництві таблеток можуть бути відсутні.

Найбільш поширені три загальні технологічні схеми одержання таблеток: із застосуванням вологої грануляції, сухої грануляції і прямого пресування.

**Пряме пресування** – це сукупність різних технологічних прийомів, що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості матеріалу, що підлягає таблетуванню – плинність і пресуємість, і отримати з нього таблетки, минаючи стадію грануляції. Воно має ряд переваг:

- а) скорочується час технологічного процесу виробництва таблеток;
- б) в ряді випадків зменшується кількість допоміжних речовин, що вводяться до складу таблеток;
- в) зменшуються трудовитрати, енергоресурси, обладнання, виробничі площі;
- г) знижується вартість таблеток.

В даний час таблетування без грануляції здійснюють за наступними напрямками:

- 1) з попередньою спрямованою кристалізацією речовини, що пресується;
- 2) із застосуванням спеціальних допоміжних речовин, що покращують технологічні властивості лікарських порошків;
- 3) з використанням нових дозуючих пристроїв роторних таблеткових машин, що забезпечують стандартну масу таблеток (використання вакууму в матрицях, застосування вібраторів в завантажувальних лійках).

Прямому таблетуванню без застосування допоміжних речовин піддаються лікарські субстанції, що мають кристали ізодіаметричної структури, а саме: амонію бромід, амонію хлорид, калію бромід, калію хлорид, натрію бромід, цинку сульфат, сірка, антифібрин, гексаметилентетрамін, сечовина.

Для прямого пресування сульфадимезину, фенобарбіталу, ефедрину гідрохлориду, кислоти аскорбінової, натрію гідрокарбонату потрібно додавання лактози, аеросилу або суміші однієї частини магнію стеарату і 9 частин тальку.

Для таблетування без грануляції галунів алюмокалієвих, кислоти ацетилсаліцилової, бромкамфори, панкреатину і пепсину потрібно додавання невеликих кількостей ковзних речовин, в основному, тонкоподрібненого крохмалю або тальку.

Перспективними способами прямого пресування індивідуальних лікарських речовин є вакуумне пресування та вібраційне пресування, що забезпечують отримання міцних таблеток при невеликому тиску.

### ***Практичні завдання:***

1. Складіть матеріальний баланс, визначте вихід, трату, витратний коефіцієнт при виробництві таблеток, якщо сумарна кількість вихідного матеріалу 100,0 кг, а кількість готового продукту 99,0 кг.
2. Яку кількість опудрюючої речовини (кальцію стеарату) необхідно взяти для приготування 30,0 кг таблеткової маси?
3. Скласти матеріальний баланс, визначити вихід, трату (втрати), витратний коефіцієнт, якщо вихідна кількість сировини, що завантажується, склала 120,0 кг, а кількість готового продукту 119,8 кг.
4. Яка максимальна кількість антифрикційної речовини (кальцію стеарату) допускається додати для отримання таблеток масою 45 кг методом прямого пресування?

### ***Приклади роз'язання***

1. Спочатку розраховуємо  $K_{\text{витр.}}$ :

$$K_{\text{витр.}} = 100 : 99 = 1,010$$

Розраховуємо вихід:  $\eta = 99 : 100 \times 100\% = 99\%$

Розраховуємо втрати:  $100,0 - 99,0 = 1,0$  кг

Трату розраховуємо:  $\xi = 1 : 100 \times 100 = 1\%$

Сумарний матеріальний баланс:  $100,0 = 99,0 + 1,0$

2. Вміст талька в таблетках не повинен перевищувати 3%. Тому, на 30,0 кг маси необхідно взяти не більше 0,9 кг талька.

### **Лабораторні роботи:**

*Завдання № 1. Приготування таблеток натрію хлориду по 0,9.*

**Виробнича рецептура *Tabulettae Natrii Chloridi 0,9.***

*Таблетки натрію хлориду по 0,9.*

*Специфікації на вихідну сировину.*

*Склад інгредієнтів на одну таблетку (ФС 42-2623-89):*

№ з/п	Найменування сировини	НД	Вміст	
			г	%
1.	Натрію хлорид	ДФ СРСР Х вид., С. 426	0,9	100
Середня маса таблетки			0,9	100

**Специфікації на готову продукцію.**

**Опис.** Таблетки білого кольору, солоні на смак, плоскоциліндричної форми з фаскою та рисою. Діаметр таблетки ( $12,0 \pm 0,3$ ) мм, висота ( $4,0 \pm 0,2$ ) мм.

**Зберігання:** у щільно закритій тарі, у прохолодному місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** для приготування ізотонічного розчину натрію хлориду (одна таблетка на 100 мл розчину) в асептичних умовах.

**Короткий опис технології виробництва таблеток натрію хлориду 0,9.**

*Робочий пропис на 10 таблеток:*

*Натрій хлорид - 9,0 г*

**Приготування:** Враховуючи, що натрію хлорид має кубічну ізодіаметричну структуру кристалів та має добру плинність і пресуємість, таблетки готують з чистого натрію хлориду без додавання допоміжних речовин. Натрію хлорид просіюють від дрібних і крупних фракцій за допомогою двох сит з діаметром

отворів 0,25 і 0,5 мм. Для приготування таблеток використовують фракцію з розміром часток 0,25–0,5 мм у кількості, розрахованій за кількістю таблеток.

Перед таблетуванням відсіяний продукт підсушують в сушильній шафі при 45°C протягом 30 хв., після чого пресують на таблетковому пресі.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з ДФУ.

Одержані таблетки пакують та маркують.

## **Лабораторна робота № 5**

### **Промислове виробництво таблеток з використанням грануляції**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з використання різних способів грануляції і оцінювати їх якість відповідно до вимог нормативної документації.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Характеристика видів грануляції
2. Переваги и недоліки вологої грануляції.
3. Застосування допоміжних речовин в таблетках та їх класифікація за своїм призначенням.

**Грануляція** – це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певного розміру для поліпшення плинності маси для таблетування та запобігання її розшаровування.

На сьогодні розрізняють такі основні види грануляції: суху грануляцію, вологу грануляцію, змішану грануляцію та структурну грануляцію.

**Суха грануляція** застосовується в тих випадках, коли волога грануляція впливає на стабільність і/або фізико-хімічні характеристики лікарських речовин, а також коли лікарська і допоміжні речовини після проведення процесу вологої грануляції погано стискаються. Слід зазначити, що при виготовленні таблеток суха грануляція використовується рідше, ніж волога грануляція або пряме пресування.

Метод сухої грануляції полягає в перемішуванні діючих та допоміжних речовин, первинному їх ущільненні з подальшим перетворенням на гранули або

порошок. Первинне ущільнення здійснюється 2 способами: *брикетуванням і компактуванням*.

При *вологій грануляції* в масу додають зв'язувальні розчини, що поліпшують зчеплення між частинками. Для того, щоб порошок гранулювався, він повинен бути зволожений до певної міри. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошоків). Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, що не прилипає до руки, але розсипається на окремі грудочки при стисненні. Вологу грануляцію здійснюють у спеціальних апаратах – грануляторах, принцип роботи яких полягає в продавлюванні змішаної і зволоженої маси через перфоровані пластини або металеві сітки.

Сушку вологих гранул здійснюють у сушильних шафах або в апаратах, що працюють за принципом псевдозрідження.

Існує три способи структурної грануляції:

- а) у дражировальному котлі;
- б) розпилюванням;
- в) у псевдозрідженому шарі.

Виробництво таблеток, як правило, за рідкісним винятком пов'язано з використанням допоміжних речовин, незалежно від способу отримання таблеток (методом прямого пресування або з застосуванням попереднього гранулювання).

### ***Практичні завдання:***

1. Для приготування 120 таблеток «Норсульфазол» використали 7 % крохмального клейстеру в кількості 150 мл. Розрахуйте, яка кількість крохмалу повинна міститися в таблетці масою 0,58 г.
2. Розрахуйте кількість тальку, кальцію стеарату і крохмалу для одержання грануляту з вмістом стрептоциду 150, г при виготовленні таблеток стрептоциду по 0,3 г середньою масою 0,33 г.
3. Для опудрювання 120,0 кг грануляту використали 1,5 кг магнію стеарату. Яка кількість опудрювальної речовини у відсотках міститься у складі таблетки?

4. Складіть витратні норми для виготовлення 1000 таблеток «Аскопар». Склад на одну таблетку: кислоти ацетилсаліцилової 200,0 мг, парацетамолу 200,0 мг, кофеїну 40,0 мг. Витратний коефіцієнт дорівнює 1,003.

*Приклади розв'язання*

1. 100 мл – 7 г

150 мл – x    x = 10,5 г (крохмалю картопляного)

На одну таблетку:  $10,5 : 120 = 0,0875$  г

Для таблетки масою 0,58 г це складає:

0,58 – 100

0,0875 – x    x = 15,08 %

2. 1) Скільки (у %) допоміжних речовин витрачається на виробництво таблеток стрептоциду?

0,3 г – 100%

(0,33 – 0,3) – x    x = 10 %

2) Загальна кількість допоміжних речовин для опудрювання 150,0 г гранул:

150,0 – 100%

y – 10%    y = 15,0 г

3) Кількість тальку з урахуванням того, що максимальна його кількість в таблетках згідно ДФУ – 3 %:

(150 г + 15 г) – 100%

x – 3%    x = 4,95 г

4) Кількість кальцію стеарату з урахуванням того, що максимальна його кількість в таблетках згідно ДФУ – 1 %

(150 г + 15 г) – 100%

y – 1%    y = 1,65 г

5) Кількість крохмалю знаходять за різницею:

15 г – (4,95 г + 1,65 г) = 8,4 г

3. Розраховуємо кількість магнію стеарату (звичайно використовують 1 %), тобто на 120,0 кг – 1,2 кг, отже:

120 – 100

$$1,5 - x \quad x = 1,25 \%$$

4. Теоретично на 1000 таблеток необхідно взяти наступні кількості діючих речовин:

$$\text{Кислоти ацетилсаліцилової: } 0,2 \times 1000 = 200,0 \text{ г}$$

$$\text{Парацетамолу: } 0,2 \times 1000 = 200,0 \text{ г}$$

$$\text{Кофеїну: } 0,04 \times 1000 = 40,0 \text{ г}$$

Враховуючи  $K_{\text{вигр.}}$ , кожної діючої речовини необхідно взяти:

$$\text{Кислоти ацетилсаліцилової: } 200 \times 1,003 = 200,6 \text{ г}$$

$$\text{Парацетамолу: } 200 \times 1,003 = 200,6 \text{ г}$$

$$\text{Кофеїну: } 40 \times 1,003 = 40,12 \text{ г}$$

## Лабораторна робота № 6

### Покриття таблеток оболонками плівковими, дражованими та пресованими

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з нанесення дражованих, плівкових та пресованих покриттів на таблетки-ядра та проводити контроль їх якості.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Біофармацевтичне значення покриття таблеток оболонками.
2. Переваги і недоліки кожного з видів покриття таблеток.
3. Характеристика драже як лікарської форми, процесу виготовлення та її переваги і недоліки.
4. Контроль якості драже.

Мета нанесення оболонки на таблетки – маскування неприємного смаку, кольору, запаху, стабілізація нестійких біологічно активних речовин, а також пролонгування і локалізація їх дії.

Покриття для таблеток поділяються на такі види:

- 1) дражовані;
- 2) плівкові;
- 3) пресовані.

Найпоширенішим стало цукрове покриття методом *нашарування (дражування)*. У вітчизняній фармацевтичній промисловості цукрове дражування поділяється на цукрово-борошняне та суспензійне.

На сьогодні найширшого застосування отримав *суспензійний метод* покриття таблеток.

В основі цього методу лежить суспензія у складі, %:

цукру-піску	– 58,05
води очищеної	– 24,80
полівінілпіролідону	– 0,75
аеросилу	– 1,00
магнію карбонату основного	– 13,40
<u>титану діоксиду</u>	<u>– 2,00</u>
	100,00

Цукор і вода складають основу 70 % сиропу, який є носієм суспензії; полівінілпіролідон – пластифікатор, що зменшує крихкість покриття; аеросил – стабілізатор суспензії; магній карбонат основний – наповнювач; титану діоксид – барвник-пігмент.

У процесі покриття таблетки-ядра можуть злипатися між собою. Для запобігання цього явища зменшують контактну поверхню таблеток-ядер шляхом надання їм дископодібної форми, дотримуючись таких параметрів:

- висота таблетки по центру ( $H$ ) - 0,5 Д
- радіус кривизни ( $R_{кр}$ ) - 0,75 Д
- висота циліндричної частини ( $h$ ) - 0,1 Д

де:  $D$  – діаметр таблетки.

**Плівкові покриття** розроблені на застосуванні плівкоутворювачів: метилцелюлози (МЦ), ацетилфталілцелюлози (АФЦ), NaАФЦ, NH<sub>4</sub>АФЦ, ойдгідратів. Як розчинники застосовують спирт етиловий, ацетон, хлороформ та їхні суміші, розчин аміаку 25 %, воду.

Крім плівкоутворювальної речовини і розчинника до складу розчинів для нанесення на таблетку входить пластифікатор (диметилфталат, рицинова олія,

кислота олеїнова). Плівкові покриття поділяються на шлунково- та кишково-розчинні.

Цукрові та плівкові покриття в основному наносять методом дражування в дражувальних установках. Основні параметри, що впливають на процес дражування: ступінь завантаження котла таблетками-ядрами (оптимальна величина 30-36 % від об'єму котла), кут нахилу котла до горизонталі (оптимальним є кут у 40–45°), швидкість обертання котла (20-22 об/хв), температура сушіння таблеток (45–50 °С).

Пресовані покриття отримують шляхом напресовування оболонки на таблетки-ядра. Ці покриття раціональні для таблеток з гігроскопічних та чутливих до дії вологи речовин (антибіотики, залізо відновлене та ін.).

*Драже* (Dragee) – тверда дозована форма для внутрішнього застосування. Виготовляється шляхом багаторазового нашарування (дражування) діючих та допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку). Промислове виробництво драже здійснюється в дражувальному котлі.

#### ***Практичні завдання:***

1. Розрахуйте кількість компонентів суспензійного покриття в г, якщо маса таблетки, вкритої оболонкою, становить 0,55 г. Склад покриття: цукор рафінад – 34%; полівінілпіролідон – 0,42 %; магнію карбонат основний – 7,75 %; аеросил – 0,55 %; барвник – 0,002 %; двооксид титану – 0,83 %; олія вазелінова – 0,010 %; віск бджолиний – 0,010 %; тальк – 0,0053 %.
2. Скласти витратні норми для виробництва 100,0 кг таблеток гексаметилентетраміну по 0,5 г. Маса однієї таблетки 0,514 г. Таблетка містить гексаметилентетраміну 0,5 г, крохмалю – 0,0086 г, кальцію стеарату – 0,00514 г. Витратний коефіцієнт для всіх інгредієнтів дорівнює 1,010.
3. На приготування грануляту з 50,0 кг стрептоциду було витрачено 15 л 3 % розчину метилцелюлози. Розрахуйте кількість сухої метилцелюлози в одній таблетці стрептоциду масою 0,33 г.
4. Розрахуйте кількість суспензійного покриття у відсотках, якщо маса таблетки, вкритої оболонкою, становить 0,35 г. До складу входять цукор

рафінад – 0,153 г; магнію карбонат основний – 0,005 г; аеросил – 0,0016 г; барвник – 0,00002 г; двоокис титану – 0,0046 г; олія вазелінова – 0,002 г, віск бджолиний – 0,002 г.

5. Скільки кальцію стеарату необхідно для опудрювання 120,0 кг грануляту норсульфазола? (Вміст кальцію стеарату максимально допустимий).

6. Розрахуйте середню масу таблеток стрептоциду по 0,25 г, якщо у гранулят уведено 20% допоміжних речовин.

*Приклади розв'язання*

1. 0,55 – 100%

$x - 34\% \quad x = 0,187 \text{ г цукру рафінаду}$

0,55 – 100%

$x - 0,42\% \quad x = 0,0023 \text{ г полівінілпіролідону}$

Решта компонентів розраховується аналогічно.

2. 1) Скільки кг гексаметилентетраміну потрібно для виробництва 100,0 кг готової продукції?

0,5 г – 0,514 г

$x - 100,0 \text{ кг} \quad x = 98,249 \text{ кг}$

2) Скільки крохмалю потрібно для виробництва 100,0 кг готової продукції?

0,0086 г – 0,514 г

$x - 100,0 \text{ кг} \quad x = 1,69 \text{ кг}$

3) Скільки кальцію стеарату потрібно для виробництва 100,0 кг готової продукції?

0,00514 г – 0,514 г

$x - 100,0 \text{ кг} \quad x = 1,01 \text{ кг}$

Це і є витратні норми всіх інгредієнтів, що входять до складу таблеток.

3. Розраховуємо кількість сухої метилцелюлози, витраченої 15 л 3 % розчину:

100 мл – 3 г

15000 мл –  $x \quad x = 450 \text{ г або } 0,450 \text{ кг}$

Маса одержаного грануляту стрептоциду склала:  $50,0 + 0,45 = 50,45 \text{ кг}$

Отже, кількість сухої метилцелюлози в одній таблетці знаходимо з пропорції:

50,45 кг – 0,45 кг

$0,33 \cdot 10^{-3}$  кг – x                    x = 0,003 г.

**Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Нанесення суспензійного покриття на таблетки – ядра.**

**Отримання таблетки-ядра середньою масою 0,3 г із міцністю 2,5 кг.**

Склад покриття на одну таблетку:

Таблетки-ядра	0,300000 (г)	56,590 (%)
Цукор-рафінад	0,178777 (г)	33,752 (%)
Полівінілпіролідон	0,002310 (г)	0,436 (%)
Магнію карбонат основний	0,041269 (г)	7,787 (%)
Аеросил	0,003080 (г)	0,581 (%)
Титану діоксид	0,004378 (г)	0,826 (%)
Кислотний-барвник 2С	0,000018 (г)	0,003 (%)
Масло вазелінове	0,000070 (г)	0,010 (%)
Віск бджолиний	0,000070 (г)	0,010 (%)
Тальк	0,000028 (г)	0,005 (%)
Маса вкритої таблетки	0,530000 (г)	100,000 (%)

**Технологія нанесення покриття включає такі стадії:**

1. Нанесення незабарвленої суспензії на таблетки-ядра до середньої маси покриття на 1 таблетку 0,165-0,1675 г, що становить 55-56 % покриття.
2. Нанесення забарвленої суспензії на таблетки-ядра до середньої маси таблеток 0,525-0,53 г, що становить 75-77 %.
3. Нанесення глянцевої суміші на таблетки.

**1. Покриття таблеток-ядер незабарвленою суспензією**

Склад незабарвленої суспензії:

Цукор-рафінад	58,05 (г)	290,25 (%)
Вода дистильована	24,80 (г)	124,00 (%)
Полівінілпіролідон	0,75 (г)	3,75 (%)
Магнію карбонат основний	13,40 (г)	67,00 (%)
Аеросил	1,00 (г)	5,00 (%)

<u>Титану діоксид</u>	<u>2,00 (г)</u>	<u>10,00 (%)</u>
Разом:	100,00 (г)	500,00 (%)

### ***Приготування незабарвленої суспензії***

Розрахунок компонентів, що входять до складу суспензії, проводимо на 500,0 г суспензії.

У ємкість відміряють 124 мл дистильованої води, розчиняють в ній 3,75 г полівінілпіролідону. Відважують 290,25 г цукру-рафінаду і додають його до розчину полівінілпіролідону, суміш доводять до кипіння і охолоджують. В окремій ємності змішуємо компоненти суспензії, які залишилися (попередньо просіяні і відважені): 67,0 г магнію карбонату основного, 5,0 г аеросилу, 10,0 г діоксиду титану. Суміш порошків переводять в ємність з цукровим сиропом. Отриману суспензію перемішують до однорідної консистенції.

### ***Нанесення незабарвленої суспензії на таблетки-ядра***

У котел завантажують 300,0 г таблеток-ядер, вмикають привід і обкатують таблетки протягом 1 хв. Ємкість із суспензією під час нанесення цукрової оболонки повинна знаходитися в ємності з гарячою водою для підтримання температури суспензії 30-40 °С.

На таблетки, які обертаються в котлі, наносять незабарвлену суспензію, періодично підсушуючи їх теплим повітрям. Операцію нанесення повторюють періодично до досягнення необхідної маси таблеток 0,4675 г.

### ***2. Покриття таблеток забарвленою суспензією***

Склад забарвленої суспензії, г:

Цукор-рафінад	145,125
Вода дистильована	66,975
Полівінілпіролідон	1,875
Магнію карбонат основний	33,500
Аеросил	2,500
<u>Кислотний червоний 2С</u>	<u>0,025</u>

Разом: 250,000

### ***Приготування забарвленої суспензії***

Відміряють 60 мл дистильованої води, виливають у ємність, додають 1,875 г полівінілпіролідону. Після розчинення полівінілпіролідону готують цукровий сироп.

У воді, що залишилася, розчиняють 0,025 г барвника. Отриманий розчин змішують з цукровим сиропом і додають до нього суміш сухих компонентів. Готову суспензію перемішують мішалкою до однорідної консистенції.

### ***Технологія нанесення забарвленої суспензії на таблетки***

Таблетки, вкриті на 55-56 % незабарвленою суспензією, завантажують у котел і порціями наносять забарвлену суспензію до досягнення середньої маси таблетки 0,53 г.

### ***3. Нанесення глянцевої суміші.***

#### ***Приготування глянцевої суміші***

Зважують 4,5 г бджолиного воску, 4,5 г масла вазелінового і 1,0 г тальку. Компоненти розплавляють до однорідної консистенції.

#### ***Нанесення глянцевої суміші***

Після нанесення останньої порції суспензії таблетки перемішують у котлі без сушіння. Приготовлену глянцевою суміш рівномірно розподіляють по всій поверхні таблеток. Таблетки обертаються в котлі до отримання блиску.

Дослідження таблеток проводять за такими показниками:

- а) зовнішній вигляд;
- б) середня маса;
- в) відхилення від середньої маси;
- г) розпадання.

## **Лабораторна робота № 7**

### **Контроль якості таблетованих лікарських препаратів**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з методів проведення контролю якості готових таблетованих лікарських препаратів.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Характеристика показників якості твердих лікарських форм.
2. Які чинники впливають на якість таблеток.
3. Контроль якості готових таблеток.

Визначення якості таблеток починається з оцінки їх зовнішнього вигляду (*органолептичних властивостей*), який визначається за фармакопейною статтею «Таблетки» і за окремими статтями шляхом візуального огляду 20 таблеток. При цьому на таблетках не повинно бути наступних дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділової риски; виступи (поверхня в виступах, частинках порошку, що прилипли); заглиблення (лунки, викришені частини таблеток); бруд або пил на таблетках; мармуровість (нерівномірний колір, локальне, місцеве змінення кольору); відколи (відшарування або відколи таблеток, зменшення товщини); злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями); крошіння; деформація (порушення округлості форми); подряпини, дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена по відношенню до ядра).

До *фізичних показників* якості відносяться геометричні (форма таблетки, геометричний вид поверхні, відношення товщини таблетки до її діаметра і т.д.) і власно фізичні показники (маса таблетки, відхилення від заданої величини маси, показники міцності, пористості, об'ємної щільності, а також показники зовнішнього вигляду – забарвленість, плямистість, цілісність, наявність знаків або написів, відсутність металевих включень і т.д.).

Визначення *механічної міцності* таблеток проводять на приладах, одні з яких дозволяють визначити міцність на стиск (розкол), інші – на стирання. Об'єктивну оцінку механічних властивостей таблеток можна отримати, проводячи дослідження їх міцності обома способами.

Визначення *стійкості таблеток до роздавлювання* проводять на приладі, що являє собою два затискача, розташованих один проти одного, один з яких може переміщатися у напрямку до іншого. Здавлюючі поверхні затискачів перпендикулярні напрямку руху та повинні бути плоскими і

перевершувати за розміром зону контакту з таблеткою. Прилад калібрують з використанням системи, що забезпечує точність 1 Н (Ньютон) і він повинен припинення здавлювання при будь-якому порушенні цілісності таблетки.

Для визначення *стиранності таблеток* без оболонки використовують барабан з внутрішнім діаметром від 283 мм до 291 мм і глибиною близько 39 мм, виготовлений із прозорого синтетичного полімеру; внутрішні поверхні барабана повинні бути відполіровані і не повинні електризуватися.

Одна сторона барабана з'ємна. При кожному обороті барабана таблетки приводяться в рух за допомогою зігнутої лопаті, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Барабан кріпиться до горизонтальної осі пристрою, що забезпечує швидкість обертання близько 25 об/хв. Таким чином, при кожному обороті барабана таблетки падають, перевертаючись або ковзаючи, з висоти близько 130 мм на стінку барабана або одна на одну.

Головна частина обладнання для проведення тесту таблеток на *розпаданні* складається з жорсткого кошика із сітчастим дном-підставкою (кошик), яка підтримує три циліндричні прозорі трубочки завдовжки  $(77,5 \pm 2,5)$  мм з внутрішнім діаметром  $(33 \pm 0,5)$  мм і стінкою завтовшки близько  $(2,5 \pm 0,5)$  мм. Кошик прикріплений до механічного пристрою, який може піднімати та опускати його плавно із постійною частотою в межах 29-32 цикли за хвилину на відстань від  $(55 \pm 2)$  мм. Кошик помішають у рідину, зазначену у відповідних загальних та окремих статтях, у підхожій посудині, переважно в склянці місткістю 1 л. Температуру рідини від  $35^{\circ}\text{C}$  до  $39^{\circ}\text{C}$  підтримують за допомогою підхожого пристрою.

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпаданні» не потрібно. За 45 хв. у розчин має перейти не менше 75% і не більше 115% діючої речовини від кількості наведеного в розділі «Склад».

До *бактеріологічних показників* якості відносяться забрудненість таблеток мікроорганізмами, спорами і бактеріями непатогенного характеру з вмістом не більше встановленої кількості.

Контроль якості готових таблеток проводять згідно з вимогами фармакопейної статті «Таблетки», а також окремими фармакопейним статтями.

***Практичні завдання:***

1. Розрахуйте стираниість таблеток, якщо загальна їх маса після проведення тесту склала 9,8 г (при масі таблетки 0,5 г). Чи відповідають втрати вимогам ДФУ?
2. Розрахувати середню масу і відхилення від середньої маси згідно ДФУ. Чи відповідають отримані таблетки вимогам ДФУ. Були напрацьовані таблетки з масою 0,45 г. Маса таблеток г: 0,450; 0,452, 0,450; 0,451; 0,451; 0,452, 0,452; 0,451; 0,450, 0,452; 0,450; 0,451; 0,453; 0,452; 0,451; 0,449; 0,450; 0,450; 0,451; 0,452.
3. Таблетки сульфадимезину досліджені за тестом «Розчинення». Показано, що за 45 хв. при швидкості обертання 100 об/хв. Вивільнилося 80% лікарської речовини. Чи відповідають вимогам ДФУ досліджені таблетки?
4. При визначенні стирання таблеток вихідна маса 10 таблеток становила 5,212 г. Після стирання і знепилювання – 5,114 г. Чи відповідають таблетки вимогам ДФУ?
5. При таблетуванні по краях таблеток спостерігаються відколи. Що є причиною їх утворення?

*Приклади розв'язання*

1. Для визначення стираниості таблеток беруть 20 таблеток, отже  
 $0,5 \times 20 = 10,0$  г.

Розрахуємо процент стираниості:  $10,0 - 9,8 = 0,2$  г

$10,0 - 100$

$0,2 - x \quad x = 2\%$

Такі таблетки не задовольняють вимогам, оскільки значення цієї величини має бути не більше 1%.

2. Середня маса повинна відповідати:  $0,45 \pm 5\%$  тобто:  
 $0,45 \pm 0,0225$  г (0,4275-0,4725).

Знайдемо відхилення на прикладі:  $0,453 - 0,45 = 0,003$

0,45 – 100%

0,003 – x            x = 0,66%, що відповідає вимогам ДФУ.

3. Таблетки відповідають вимогам ДФУ. Повинно бути не менше 75% за 45 хв.

### ***Лабораторна робота:***

#### ***Завдання № 1. Визначення стирання таблеток без оболонки***

Випробування дозволяє визначити стиранність таблеток без оболонки за певних умов, тобто пошкодження поверхні таблеток під дією механічного удару або стирання і проводиться за методикою описаної в ДФУ вид. 1 , розд. 2.9.7, С. 160 і доп. 1 , С. 73; доп. 2, С. 146.

***Методика.*** При масі однієї таблетки менш 0,65 г для випробування беруть 20 таблеток; при масі однієї таблетки більше 0,65 г – 10 таблеток. Таблетки поміщають на сито номером 1000 і ретельно видаляють пил за допомогою стиснутого повітря або м'якого пензлика.

Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають в барабан. Після 100 обертів барабана таблетки витягують і знову ретельно видаляють пил. Якщо на жодній з таблеток немає відколів або тріщин, таблетки зважують з точністю до міліграма.

Зазвичай випробування проводять один раз. Якщо отримані результати викликають сумнів або втрата в масі перевищує 1%, випробування повторюють ще двічі і обчислюють середнє з трьох визначень. Якщо немає інших вказівок в окремій статті, втрата в масі повинна бути не більше 1 % від сумарної маси піддослідних таблеток. При випробуванні таблеток діаметром 13 мм і більше, для отримання відтворюваних результатів може виникнути необхідність відрегулювати барабан таким способом, щоб таблетки, що лежать поруч, не впиралися одна в одну і мали можливість падати вільно. Зазвичай достатньо встановити вісь під кутом 10° до основи.

***Подання результатів.*** Стиранність висловлюють втратою в масі, обчисленої у відсотках від початкової маси піддослідних таблеток. Необхідно вказувати число таблеток, взятих для випробування.

## Лабораторна робота № 8

### Технологічні аспекти виробництва настойок

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з виробництва настойок способами мацерації, перколяції, а також модифікованими способами та оцінювання їх якості відповідно до вимог ДФУ.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Визначення настойок та співвідношення вихідної сировини і готового продукту.
2. Характеристика стадій виробництва настойок.
3. Розрахунок кількості необхідного екстрагенту.
4. Розрахунки для отримання спирту необхідної концентрації.
5. Характеристика методів отримання настойок на виробництві.

**Настойки** – прозорі рідкі водно-спиртові витяги з висушеної або свіжої лікарської рослинної або тваринної сировини, які отримують без нагрівання і видалення екстрагенту.

При отриманні настойки з сухої стандартної рослинної сировини, яка містить несильнодіючі речовини, дотримуються співвідношення вихідної сировини і готового продукту 1:5, а з сировини, що містить сильнодіючі речовини, – 1:10. При цьому лікарську рослинну сировину беруть по масі, а настойку отримують за об'ємом (з 1,0 кг сировини – 5 або 10 л відповідно).

Виробництво настойок складається з наступних стадій:

- підготовка виробництва;
- підготовка вихідної сировини;
- отримання настойки;
- фасування, пакування та маркування настойки;
- рекуперація спирту зі шроту.

Необхідну кількість екстрагенту визначають за формулою:

$$V = V_1 + PK \quad (1)$$

де:  $V_1$  – об'єм настойки (готового продукту), л або мл;

$P$  – кількість рослинної сировини, кг або г;

$K$  – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною, який зазвичай для трави і листя становить 2-3; для кори, коренів, кореневищ – 1,3–1,5.

Далі розраховують вихідну кількість спирту ( $X$ ) необхідної концентрації, що отримують розведенням спирту-ректифікату або зміцненням отриманих раніше рекуператів. Розрахунок проводиться за правилом «хреста» або за формулами:

$$X = V \cdot \frac{b}{a} \quad \text{або} \quad X = V \cdot \frac{b-c}{a-c} \quad (2)$$

де:  $V$  – об'єм етанолу необхідної концентрації, л або мл;

$b$  – необхідна концентрація, % об;

$a$  – фактична концентрація вихідної спирту, % об;

$c$  – об'ємна концентрація слабого етанолу, який використовується для розведення.

Витяги у виробництві настоек отримують *методами мацерації* та її різновидами (з використанням турбоекстракції, циркуляції екстрагента, ультразвуку, дробової мацерації), *перколяції, розчиненням густих і сухих екстрактів* тощо. Процес проводиться в мацераційних баках і перколяторах-екстракторах різної конструкції.

При виробництві настоек методом перколяції швидкість зливу перколята обчислюють за формулою:

$$V = \pi \frac{(d \cdot d) h}{4 \cdot 24 \cdot 60} \text{ мл/хв,} \quad (3)$$

де:  $d$  – діаметр перколятора, см;

$h$  – висота стовпа сировини, см.

За такої швидкості перколят збирають в кількості, що відповідає необхідному об'єму настоек. Опісля з відпрацьованої сировини рекуперують екстрагент, а перколят надходить на стадію очищення. У лабораторних умовах з малими завантаженнями сировини швидкість перколяції зручніше розраховувати в краплях. Припустимо, що при отриманні настоек беладони швидкість витікання перколяту становить 0,09 мл/хв. Враховуючи, що в 1 мл

настойки міститься 44 краплі (таблиця крапель, ДФ СРСР X вид, с. 996), швидкість витікання перколяту становить 4 краплі на хвилину.

1 мл - 44 краплі

0,09 мл – x    x = 4 краплі.

Опісля з відпрацьованої сировини рекуперують екстрагент, а перколят надходить на стадію очищення.

Кінець перколяції (виснаження сировини) визначають за знебарвленням перколяту, відсутністю різниці в густині перколяту і чистого екстрагенту, негативним результатом проби на справжність БАР в рідині, яка витікає з перколятора, або іншими методами.

**Очищення витягів.** Отримані витяги є каламутними рідинами, оскільки містять значну кількість завислих частинок. Очищення витягів проводять відстоюванням при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. Після відстоювання (не менше 2 діб) проводять фільтрацію.

**Стандартизація настоек.** Визначають об'єм настойки, вміст діючих речовин методами, зазначеними в МКЯ або монографіях ДФУ, вміст важких металів (ДФУ, С. 491), вміст етанолу (ДФУ, доп. 1, або ДФ СРСР XI вид., с. 26), вміст метанолу і пропанолу-2 (не більше 0,5 %).

#### **Практичні завдання:**

1. Скільки сировини і екстрагента необхідно для отримання 150 мл настойки валеріани? (Коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною  $K = 1,3$ ).
2. Який об'єм 95% етанолу необхідний для приготування 150 мл настойки валеріани? Як приготувати екстрагент?
3. Яка кількість сировини і екстрагента необхідна для приготування 350 мл настойки беладони?
4. Розрахуйте швидкість перколяції в краплях за хвилину, якщо діаметр перколятора 5 см, висота шару завантаженої рослинної сировини 11 см, 1 мл перколята містить 40 крапель.
5. Скільки сировини і екстрагента потрібно для отримання 225 мл настойки пустирника? (Коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною  $K = 3,3$ ).

6. Як приготувати 315 мл 70 % етанолу з 95 % етанолу та води?

7. Скільки сировини і екстрагенту (70% етанолу) потрібно для приготування 450 мл настойки конвалії? ( $K = 2,1$ ). Скільки необхідно 96 % етанолу і води для приготування екстрагенту?

8. Чому дорівнює швидкість перколяції (в краплях за хвилину), якщо діаметр перколятора 60 мм, висота шару сировини 130 мм, 1 мл перколята містить 38 крапель? За який час повинна витікати одна крапля?

#### Приклади розв'язання

1. Настойка валеріани готується в співвідношенні 1:5, оскільки сировина не є сильнодіючою. Отже, необхідно взяти сировини:  $150:5 = 30,0$  г (кореневищ з коренями валеріани).

Екстрагенту (70% етанолу) з урахуванням, що  $K = 1,3$ , необхідно (за формулою (1)):  $V = 150 + 30 \times 1,3 = 189$  мл

2. Розрахунок кількості екстрагенту (70% етанолу) проводять за формулою (1):  $V = 150 + 30 \times 1,3 = 189$  мл

Розрахунок кількості екстрагенту (95% етанолу) за формулою (2):

$$X = 189 \cdot (70 : 95) \qquad X = 139,26 \text{ мл } 95 \% \text{ етанолу.}$$

Розрахунок за правилом «хреста»:

$$\begin{array}{r} 95 \quad 70 \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad 70 \\ \quad / \quad \backslash \\ 0 \quad \underline{25} \end{array} \qquad \begin{array}{r} 95 - 70 \\ 189 - x \end{array}$$

$$X = \frac{189 \cdot 70}{95} = 139,26 \text{ мл } 95 \% \text{ етанолу.}$$

Для приготування 70% етанолу відміряють 139,26 мл 95 % етанолу і доводять об'єм в мірному циліндрі водою при перемішуванні до об'єму 189 мл при температурі 20 °С.

3. Із сильнодіючої сировини настойки готують у співвідношенні 1:10, тоді кількість сировини дорівнює  $350:10 = 35,0$  г.

Екстрагенту (40% етанолу) з урахуванням, що  $K = 2$ , необхідно взяти (за формулою (1)):  $V = 350 + 35 \times 2 = 420$  мл.

4. Швидкість перколяції обчислюють із співвідношення за формулою (3):

$$V_{\text{пер.}} = \frac{3,14 \cdot (5 \cdot 5) \cdot 11}{4 \cdot 24 \cdot 60} = 0,1499 \text{ мл/хв.}$$

1 мл – 40 крапель

0,1499 мл – x                    x = 5,99 ≈ 6 крапель/хв.

### **Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Приготувати настойку пустирника методом мацерації**

#### **Виробнича рецептура Tincturae Leonuri**

*Настойка пустирника, у флаконах по 25 мл*

*Специфікації на вихідну сировину*

№ з/п	Сировина та екстрагенти	НД	Вміст, %	Кількість компонентів відповідно до робочого пропису, у г або мл
1.	Трава кропиви собачої	ДФ СРСР XI, вид. 2, с. 327	Екстрактивних речовин не менше 10%, вологість не більше 14%	30,0
2.	Спирт етиловий ректифікат в.о.	ДФУ, вид.1, дод. 1, с. 339	Не менш 96,2%	
3.	Вода очищена	ДФУ, вид.1, дод. 1, с. 306	pH 6,0–6,8	

### **Специфікації на готову продукцію**

**Опис.** Прозора рідина зеленувато-бурого кольору зі слабо ароматним запахом, гіркувата на смак. Сухий залишок – не менше 1,4 %. Вміст спирту – не менше 64%. Важкі метали – не більше 0,001 %.

**Зберігання** – у прохолодному (близько 15 °С), захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** препарат седативної дії.

**Короткий опис технології настойки пустирника у флаконах по 25 мл.**

**Склад** (ДФ СРСР X, ст. 688, ДФ СРСР XI, вид 2, С. 148):

Трава кропиви собачої подрібнена (5–7 мм) – 200,0 г

Спирт етиловий 70 % – до одержання 1 л настойки

*Робочий пропис:*

Трава кропиви собачої подрібнена (5-7 мм) – 30,0 г

Спирт етиловий 70% – до одержання 150 мл настойки

Розрахунок кількості сировини і екстрагента (див. формули 1, 2 і практичні завдання № 1–3) при  $K = 3$ .

**Приготування.** Технологічний процес виробництва настойки включає: отримання витягу, очищення, фасування, пакування та маркування готової продукції.

Витяг отримують методом мацерації.

Очищення витягу здійснюють шляхом відстоювання при температурі не вище 10°C до одержання прозорої рідини (але не менше 2 діб). Освітлений шар зливають без взмучування осаду (декантації) від частинок, що випадково потрапили, а осад фільтрують в останню чергу в сухий збірник.

**Контроль готової продукції** проводиться згідно специфікації на готову продукцію.

**Фасування. Пакування.** Стандартний препарат фасують по 25 мл в індивідуальні контейнери (флакони темного скла з пластмасовою пробкою та ковпачками, що нагвинчуються, або у флакони-крапельниці).

**Маркування.** Згідно НД.

## Лабораторна робота № 9

### Методи визначення концентрації спирту (спиртометрія). Рекуперація і ректифікація етанолу

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з визначення концентрації спирту у водно-спиртових розчинах і фітохімічних препаратах; виготовлення спиртових розчинів; проведення рекуперації і ректифікації спирту різними способами.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Методи визначення концентрації спирту.

2. Методи рекуперація етанолу з відпрацьованої сировини.

3. Ректифікація спиртових рекуператів.

На виробництві отримують 96,2-96,7% етанол, який розводять водою до необхідної концентрації. Офіційними є 95, 90, 70 і 40% розчини етанолу.

Концентрація етанолу виражається:

а) в об'ємних відсотках (%) –  $C_V$ ;

б) у відсотках за масою [% (m)] –  $C_M$ .

Співвідношення між процентним вмістом етанолу за масою ( $C_M$ ) і за об'ємом ( $C_V$ ) при температурі 20°C можна встановити за допомогою алкоголеметричної таблиці ДФУ 1, дод. 1, складеної на підставі залежності:

$$C_V \times \rho_{\text{б/в етанолу}} = C_M \times \rho_{\text{водно-спиртового розчину}}$$

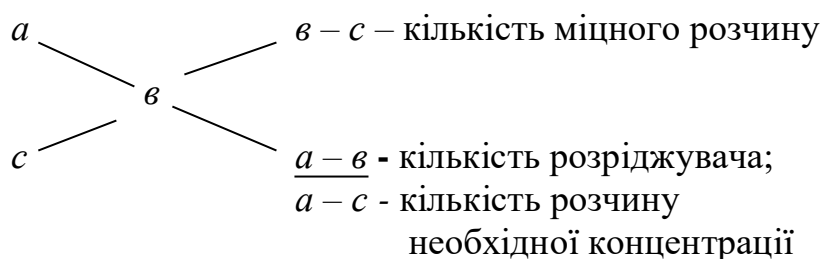
де:  $\rho_{\text{б/в етанолу}}$  – густина безводного етанолу;

$\rho_{\text{водно-спиртового розчину}}$  – густина водно-спиртового розчину.

Концентрацію етанолу визначають скляними спиртомірами класу 0,1 (ціна поділки – 0,1%) або класу 0,5. Арбітражні визначення міцності спиртових розчинів проводять металевими або скляними спиртомірами класу 0,5 з вбудованими термометрами.

**Денсиметр (ареометр)** за температури 20°C показує густина розчину  $\rho_{20}$ , по якій знаходять концентрацію етанолу, користуючись алкоголеметричною таблицею ДФУ (Додаток 3). Для більш точних вимірювань густина розчинів визначають пікнометром при 20 °C, перераховують за формулою на  $\rho_{20}$  і знаходять концентрацію етанолу по алкоголеметричній таблиці.

Розрахунок за об'ємом ведеться за правилом змішування (принцип «зірочки»):



де:  $a$  – концентрація міцного спирту;

$v$  – необхідна концентрація;

$c$  – концентрація слабкого спирту;

$v-c$  – кількість міцного розчину;

$a-v$  – кількість розчинника;

$a-c$  – кількість розчину необхідної концентрації.

**Рекуперація етанолу з відпрацьованої сировини.** Відпрацьована рослинна сировина утримує значну кількість екстрагенту (до 50 % після віджимання і до 150% без стадії віджимання). Щоб уникнути втрати екстрагенту і зробити виробництво більш рентабельним, етанол необхідно рекуперувати, тобто повернути у виробництво. Рекуперацію здійснюють двома шляхами: витісненням етанолу з відпрацьованої сировини водою і відгонкою етанолу з відпрацьованої сировини водяною парою.

При перегонці з водяною парою отримують рекуперат зі вмістом етанолу 12-15 %. Однак у відгін потрапляють леткі речовини вихідної рослинної сировини і він має специфічний запах цієї сировини. Тому рекуперат може використовуватися як екстрагент для того ж виду сировини. Рекуперат і відгони, що містять 30-40% етанолу і вище, можуть бути укріплені і очищені ректифікацією.

**Ректифікація спиртових рекуператів.** Ректифікація полягає в поділі суміші рідин, що взаємно змішуються, з близькою температурою кипіння на індивідуальні компоненти. Ректифікаційні установки складаються з ректифікаційної колонки, перегінного куба, дефлегматора, конденсатора-холодильника та збірника дистиляту. Ректифікаційна колона – це циліндричний апарат висотою від 15 до 30 м та діаметром від 1 до 6 м.

#### **Практичні завдання:**

1. Визначити концентрацію водно-спиртового розчину у відсотках за масою та об'ємом, якщо ареометр, занурений в даний розчин при температурі + 20 °С, має показник густини 0,9052.
2. Визначити об'ємний вміст етанолу в розчині, якщо при температурі + 25 °С показання скляного спиртоміра становить 78 %.

3. Визначити об'ємний вміст етанолу в розчині, якщо при температурі + 22,2 °С показання металевого спиртоміра склало 56,53.
4. Приготувати 100 л 40 % водно-спиртового розчину з наявних 93 % і 28 %.
5. Скільки буде потрібно 96,5 % етанолу та води, щоб приготувати 60 кг 70 % етанолу?
6. Визначити концентрацію етанолу за показаннями скляного спиртоміра 95 і 70 при 20°С.
7. Як визначити показання металевого спиртоміра, навантаженого гирькою 70, якщо він занурився в розчин при температурі 25 °С до поділки 4,6? Чому дорівнює концентрація етанолу?
8. Визначити концентрацію етанолу за показаннями металевого спиртоміра 101,4 при 16°С і 93,8 при 0 °С.
9. Визначити концентрацію етанолу за показанням ареометру 0,814 при 20 °С.
10. Скільки необхідно взяти 96 % етанолу та води, щоб приготувати 2 кг 70 % етанолу?

#### *Приклади розв'язання*

1. Алкоголеметрична таблиця містить показники густини водно-спиртових розчинів по воді тільки при 20 °С, тобто  $\rho_{20}$ . Градування ареометрів проводять при 20°С по відношенню до густини води при 4 °С, тобто показники ареометра при 20°С відповідають густині рідини по воді при 4 °С ( $\rho_{20/4}$ ). Щоб отримати табличне значення густини  $\rho_{20}$ , необхідно провести перерахунок:

$$\rho_{20/4} = 0,9052$$

$$\rho_{20} = 0,9052 \cdot 1,00177 = 0,9068,$$

де 1,00177 – відношення густини води при 4°С до густини води при 20 °С.

Знаходимо концентрацію водно-спиртового розчину по таблиціДФУ:

по масі – 53,09 %;

за об'ємом – 61,00 %.

2. У таблиці на перетині графі 78 % і рядку + 25 °С знаходимо, що вміст етанолу в розчині становить 76,45 %.

3. З таблиці випишують чотири значення вмісту етанолу для найближчих значень температури і показань спиртоміра. Складають допоміжну таблицю за наведеною нижче формою, де  $A$  – об'ємний вміст етанолу в розчині, що відповідає показанню спиртоміра 56,6 при температурі + 22,2 °С,  $B$  – те ж саме, але відповідне показанню спиртоміра 56,4;  $X$  – об'ємний вміст етанолу в розчині, що визначають.

	<i>Показання металевого спиртоміра</i>		
	56,6	56,53	56,4
	<i>Вміст спирту при 20°C у % (за об'ємом)</i>		
+22,5°C	68,2	-	68,0
+22,2°C	$A$	$X$	$B$
+22,0°C	68,3	-	68,2

Для того, щоб знайти  $A$ ,  $B$  і  $X$ , використовуючи допоміжну таблицю, складають пропорцію:

$$\frac{A - X}{A - B} = \frac{56,6 - 56,53}{56,6 - 56,4}$$

$$\frac{A - 68,2}{68,3 - 68,2} = \frac{22,2 - 22,5}{22,0 - 22,5}; \quad A = 68,26$$

$$\frac{B - 68,0}{68,2 - 68,0} = \frac{22,2 - 22,5}{22,0 - 22,5}; \quad B = 68,12$$

Знайдені значення  $A$  і  $B$  підставляють у першу пропорцію, отримують  $X = 68,21$ .

4. Умова:  $C_1 > C_2 > C_3$              $93 > 40 > 28$

$$V_{28} = 100 \cdot \frac{93 - 40}{93 - 28} = 81,538 \text{ л } 28 \% \text{ водно-спиртового розчину}$$

$$V_{93} = 100 \cdot \frac{40 - 28}{93 - 28} = 18,461 \text{ л } 93 \% \text{ водно-спиртового розчину}$$

До розрахованих об'ємів водно-спиртових розчинів додають воду до 100 л (необхідність додавання води обумовлена явищем контракції – зменшення об'єму розчину внаслідок взаємодії між молекулами води і спирту при їх змішуванні).

5. За алкоголеметричною таблицею знаходять вміст спирту у відсотках за масою, що відповідає заданому у відсотках за об'ємом:

$$96,5\% - 94,57\% \text{ (m)}$$

$$70,0\% - 62,39\% \text{ (m)}$$

Кількість вихідного етанолу за масою розраховують за формулою розведення:

$X = 60 \times 62,39 : 94,57 = 39,58$  кг етанолу і відповідно 20,42 кг води або проводять розрахунок за правилом змішування («принцип зірочки»):

$$\begin{array}{ccc} 94,57 & & 62,39 \\ & \diagdown & / \\ & 62,39 & \\ & / & \diagdown \\ 0 & & \frac{94,57-62,39}{94,57-0} \end{array}$$

Таким чином знаходимо, що для отримання 94,57 кг етанолу 62,39 % мас. необхідно 62,39 кг етанолу 94,57% мас. Складаємо пропорцію:

$$94,57 \text{ кг} - 62,39 \text{ кг}$$

$$60 \text{ кг} - x$$

$$x = 60 \times 62,39 : 94,57 = 39,58 \text{ кг етанолу}$$

Кількість води 20,41 кг розраховується аналогічно або за різницею.

### ***Лабораторна робота***

***Завдання 1. Визначити вміст етанолу у водно-спиртовому розчині за допомогою ареометру.***

Скляний циліндр на 100 мл промивають теплою водою очищеною і висушують. Таким же чином готують до роботи ареометр і термометр. У циліндр наливають спирт і в нього обережно занурюють ареометр, який повинен плавати вільно, не торкаючись стінок і дна циліндра. Через 2-3 хв, коли ареометр прийме температуру спирту, визначають на якій поділці рівень розчину перетинає шкалу ареометру. Відлік здійснюють за нижнім краєм меніска. Одночасно вимірюють температуру спирту. Якщо температура в момент вимірювання відповідає 20 °С, концентрацію спирту визначають за допомогою таблиці, наведеної в ДФУ.

***Завдання 2. Визначити вміст етанолу у водно-спиртовому розчині за допомогою скляного спиртоміра (класу I).***

Скляний циліндр на 250 або 500 мл промивають теплою водою очищеною і висушують. Таким же чином готують до роботи скляний спиртомір. Потім у

циліндр наливають спирт і спиртомір обережно занурюють у розчин. Спиртомір в розчині повинен плавати вільно, не торкаючись стінок і дна циліндра. Через 3-4 хв спостерігають на якій поділці рівень розчину перетинає шкалу спиртоміра. Відлік здійснюють за нижнім краєм меніска, температуру визначають за допомогою термометра.

Показання скляного спиртоміра при 20 °С відповідають концентрації у відсотках за об'ємом. Якщо температура спирту вище або нижче 20 °С в момент вимірювання, то концентрацію спирту при 20 °С визначають за допомогою таблиці, наведеної в ДФУ.

Результати визначення:

Показання скляного спиртоміра \_\_\_\_\_

Показання термометра \_\_\_\_\_

Фактична концентрація спирту при 20°С \_\_\_\_\_

*Завдання № 3. Рекуперувати спирт зі шроту витісненням водою.*

Взяти відпрацьовану сировину (шрот) після одержання настоек, рідких екстрактів та ін., зважити, завантажити його в перколятор і залити 3-5 кратною кількістю води по відношенню до маси завантаженого шроту до дзеркала. Після 1-1,5 години настоювання провести витіснення спирту зі шроту (приблизно зі швидкістю перколяції) в склянку-збірник. Виміряти об'єм промивної води, температуру і визначити концентрацію спирту (по температурі кипіння).

Отримані промивні води здати викладачу. На склянці позначити об'єм у мілілітрах, вміст спирту і назву сировини. Отримані промивні води передати на зміцнення методом простої перегонки.

## **Лабораторна робота № 10**

### **Модульний контроль № 1**

**Мета:** контроль теоретичних знань та практичних навичок за пройденими темами по технології промислового виробництва твердих лікарських форм, технологічним прийомам виготовлення настоек та методам визначення концентрації спирту і її корекції, рекуперації і ректифікації етанолу.

1. Письмова робота за теоретичним матеріалом по пройденим темам: індивідуальні завдання для кожного студента.

2. Усна співбесіда з викладачем та вибірково перевірка практичних навичок з особливостей виготовлення твердих лікарських форм та настоек, розрахункові завдання з перевірки засвоєння технологічних методів виготовлення лікарських форм промислового виробництва.

### **Лабораторна робота № 11**

**Вимоги до виробництва препаратів для парентерального застосування.**

**Підготовка ампул до наповнення, склад ампульного скла, визначення його якості**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з виробництва лікарських препаратів для парентерального використання відповідно до вимог GMP, підготовки ампул до наповнення, визначення основних показників якості ампульного скла різними методами.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Вимоги до виробництва препаратів для парентерального застосування.

2. Характеристика методів контролю якості ампульного скла:

- на хімічну та термічну стійкість;
- наявність залишкової напруги;
- силу зламу кольорового кільця ампули та ін..

8. Характеристика операцій при підготовці ампул до наповнення їх розчинами.

*Ампула* являє собою однодозову скляну капсулу різної місткості (об'єму), що складається з корпусу (розширена частина) і одного або двох капілярів та призначена для зберігання і транспортування парентерального лікарського препарату і забезпечує збереження його стерильності протягом тривалого часу. Українська промисловість випускає ампули об'ємом 1, 2, 3, 5, 10 і 20 мл. Найбільш поширеними є ампули об'ємом від 1 до 5 мл. На відміну від ампули, *флакони* – типовий представник багатодозових контейнерів об'ємом від 50 до 500 мл.

Контроль якості ампульного скла, який передбачає проведення випробувань на хімічну та термічну стійкості, наявність залишкової напруги, легкоплавкість, механічну міцність, силу зламу кольорового кільця ампули, радіальне биття та ін. є невід'ємною складовою технологічного процесу ампульного виробництва.

**Хімічна стійкість** скла в деяких випадках може бути визначена вже за зовнішнім виглядом ампул. При зберіганні на склі утворюється плівка вологи, яка поступово сприяє переходу силікатів в луги. Не існує жодної марки скла, яке б не зазнавало змін при контакті з водою, кислотами, лугами. Однак у склі високої якості вилуговування відбувається тільки на поверхні за умови тривалого контакту з середовищем, тоді як в нижчому за якістю склі це явище охоплює також глибші шари. При цьому розрізняють загальне вилуговування, при якому відбувається розчинення всіх складових частин скла, і часткове, коли в розчин переходять окремі компоненти скла (в основному, луги).

Експериментальним шляхом хімічна стійкість ампульного скла визначається одним з таких методів: індикаторний (по зміні забарвлення), потенціометричний (за величиною зміни  $pH$ ); ваговий (по зміні маси зразка, за рахунок вилуговування компонентів під дією води). Слід зазначити, що у всіх методах в якості контрольних розчинів беруть воду для ін'єкцій і розчини діючих речовин.

Промисловістю випускаються різні марки ампульного скла, які відрізняються по хімічній стійкості: нейтральне скло I класу – УСП-1, НС-1 і НС-3; II класу – НС-2 та безборне АБ-1.

Підготовка ампул до наповнення їх розчинами включає наступні операції: **розтин капілярів, набір ампул в касети, мийка ампул, їх сушіння і стерилізація.**

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції повинні створюватися спеціальні умови, рекомендовані для проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки

основної сировини і допоміжних матеріалів, для зведення до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частками або пірогенними речовинами. Висуваються також певні вимоги до персоналу, спецодягу та виробничої санітарії.

### ***Практичні завдання:***

1. У виробничому приміщенні ампульного цеху довжиною 5 м, шириною 2,5 м і висотою 3 м визначено 960 мікроорганізмів. Визначити клас чистоти повітряного середовища такого приміщення (згідно РД 64-125-91). Які технологічні операції можна проводити в даному виробничому приміщенні?
2. Під час проведення визначення термічної стійкості партії, що складається з 200 ампул, не витримали випробування 3 ампули. Чи буде партію забраковано?
3. При визначенні термічної стійкості ампул з узятих для аналізу 500 ампул, не витримали випробування 4 ампули. Чи буде партія забракована?
4. При перевірці термічної стійкості 100 ампул з однієї партії виявилось, що 24 з них лопнули. Чим пояснюється низька міцність ампул і чи можливо її підвищити?
5. У виробничому приміщенні ампульного цеху довжиною 7 м, шириною 3,5 м і висотою 5 м виявлено 1035 мікроорганізмів. Розрахуйте клас чистоти повітряного середовища даного приміщення (згідно РД 64-125-91). Які технологічні операції можна проводити в даному виробничому приміщенні?

### ***Приклади розв'язання***

1. Для визначення класу чистоти повітряного середовища необхідно знати максимальне число частинок певного розміру в 1 л повітря або максимальну кількість мікроорганізмів в 1 м<sup>3</sup> повітря.

1) Розраховуємо об'єм приміщення:  $5 \text{ м} \times 2,5 \text{ м} \times 3 \text{ м} = 37,5 \text{ м}^3$

2) Знаючи, що в 37,5 м<sup>3</sup> міститься 960 мікроорганізмів, знаходимо їх кількість в 1 м<sup>3</sup>:  $960 : 37,5 = 25,6$

Дана кількість мікроорганізмів згідно РД 64-125-91 відповідає II-му класу чистоти повітряного середовища. У даному приміщенні допускається проведення таких операцій: приготування розчину і його фільтрація.

2. 1) Кількість ампул, яке витримало випробування на термічну стійкість:  $200 - 3 = 197$  амп.

2) У відсотках від контрольованої партії це склало:

200 амп. – 100 %

197 амп. –  $x$        $x = 98,5$  %

Таким чином, ампули відповідають вимогам термічної стійкості (не менше 98% від досліджуваної партії має витримати випробування).

### ***Лабораторна робота:***

#### ***Завдання № 1. Визначення термічної стійкості скляних ампул***

Для визначення термостійкості беруть 50 ампул, укладають у касету, витримують при температурі 18 °С 30 хв., а потім поміщають у сушильну шафу не менше, ніж на 15 хв. при температурі, що вказана в ДОСТ 17733. Касету з ампулами вивантажують з шафи, швидко (за 5 сек.) занурюють у воду з температурою  $20 \pm 1$  °С нижче рівня її поверхні і витримують не менше 1 хвилини.

Ампули вважаються термічно стійкими, якщо після випробування не менше 98 % ампул витримали перепад температур, що зазначений у таблиці, і залишилися цілими. Якщо результати незадовільні, випробування повторюють на подвійній кількості ампул тієї ж партії, а повторний результат вважається остаточним.

#### ***Норми перепаду температур ампульного скла при нагріванні понад 100°С.***

Марки скла    Перепад температур, °С

АБ-1            110

НС-1            130

СНС-1          150

НС-3            160

УСП-1    Не менш 130

#### ***Завдання № 2. Визначення хімічної стійкості скла індикаторним методом.***

Хімічну стійкість скла можна визначити по зміні забарвлення кислотно-основних індикаторів (метилового червоного і фенолфталеїну).

1. Попередньо вимиті ампули заповнюють кислим розчином метилового червоного, запаюють і стерилізують при 120 °С протягом 30 хв. Ампули, в яких після стерилізації індикатор змінив забарвлення, відносяться до другого класу. Якщо ж видимих змін не відбулося – ампули відносяться до першого класу, де процеси вилуговування незначні.
2. Попередньо вимиті ампули заповнюють водою для ін'єкцій з додаванням 1 краплі 1 % спиртового розчину фенолфталеїну на кожні 2 мл води, запаюють і стерилізують при 120 °С протягом 30 хв. Ампули, в яких не відбулося зміни забарвлення, належать до першого класу. Вміст забарвлених ампул титрують 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої, за кількістю якої визначається хімічна стійкість ампульного скла. Якщо її витрачено менше 0,05 мл – ампули відносяться до другого класу, більше 0,05 мл – ампули вважаються непридатними для зберігання ін'єкційних розчинів.

## **Лабораторна робота № 12**

### **Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології ін'єкційних розчинів, раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Характеристика основних стадій технологічного процесу виробництва ін'єкційних розчинів.
2. Вимоги до виробництва ін'єкційних лікарських засобів.
3. Способи наповнення ампул розчинами для ін'єкцій, їх переваги та недоліки.
4. Способи запаювання ампул та закупорювання ін'єкційних форм у флакони.
5. Характеристика методів стерилізації ін'єкційних розчинів.

Технологія виробництва ін'єкційних готових лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог GMP і являє собою складний багатастадійний технологічний процес, що включає як основні, так і допоміжні роботи. Принципова технологічна схема отримання ін'єкційних розчинів

включає такі стадії: підготовка виробництва, підготовка лікарських і допоміжних речовин, підготовка первинної упаковки до наповнення, приготування та очищення розчину, ампулювання розчину, стерилізація, контроль якості, пакування та маркування готової продукції.

При підготовці необхідних речовин і розчинників повинні бути враховані і виконані вимоги НД (фармакопейна стаття, методи контролю якості (МКЯ), технологічні умови та ДСТУ). Найбільш поширеним розчинником для отримання ін'єкційних розчинів є вода для ін'єкцій. Для безперервної оцінки якості отриманої води використовується вимірювання питомої електропровідності.

Одними з основних показників якості води для ін'єкцій є стерильність і апірогенність. В даний час на багатьох заводах отримують воду очищену і воду для ін'єкцій методами розділення за допомогою мембрани (зворотний осмос, ультрафільтрація, діаліз, електродіаліз, випаровування крізь мембрану).

Наповнення ампул розчинами проводять в приміщеннях класу чистоти А–С з дотриманням правил асептики і здійснюють трьома способами: ***вакуумним, шприцевим і пароконденсаційним.***

Операція запаювання ампул (закупорювання флаконів) є найбільш відповідальною у технологічному процесі. Проміжок часу від заповнення ампули (флакона) розчином до її запаювання повинен бути мінімальним для запобігання забруднення розчину з повітря та браку продукції.

#### ***Практичні завдання:***

1. Скласти робочий пропис для приготування 200 мл 10% розчину натрію хлориду. Коефіцієнт збільшення об'єму 0,33 мл/г, а густина 10% розчину 1,061 г/мл.
2. Скласти робочий пропис для отримання 200 ампул об'ємом 5 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Приготування розчину ведуть за масою, густина розчину 1,031 г/мл.

3. Приготовано 500 мл 20 % розчину АФІ. Аналіз показав, що розчин містить 22% препарату. Скільки необхідно додати води для ін'єкцій для отримання 20% стандартного розчину?

4. Приготовано 500 мл ін'єкційного розчину. Аналіз показав, що вміст лікарської речовини становить 19 %. Скільки необхідно додати АФІ для отримання розчину стандартної концентрації (20 %), густина якого 1,073 г/мл?

5. Приготовано 1000 мл розчину кальцію хлориду. Аналіз показав, що розчин містить 12 % лікарської речовини. Скільки потрібно додати води для ін'єкцій для отримання 10 % стандартного розчину? Розрахувати за правилом змішування і за формулою.

#### *Приклади розв'язання*

1. Розраховують кількість натрію хлориду, необхідну для одержання 200 мл 10 % розчину:

100 мл – 10 г

200 мл – x     x = 20,0 г

У разі, якщо приготування проводять в мірному посуді, робочий пропис має наступний вигляд:

Натрію хлориду     - 20,0 г

Води для ін'єкцій «in bulk» до 200,0 мл

Якщо приготування проводять по масі, то кількість води для ін'єкцій розраховують, використовуючи коефіцієнт збільшення об'єму або густину розчину. Коефіцієнт збільшення об'єму показує приріст об'єму розчину в мл при розчиненні 1 г речовини:

1 г – 0,33 мл

20 г – x     x = 6,60 мл

Об'єм води для ін'єкцій: 200 – 6,60 = 193,4 мл.

Робочий пропис:

*Натрію хлориду     - 20,0 г*

*Води для ін'єкцій «in bulk» - 193,4 мл*

Для розрахунку кількості води для ін'єкцій через густину розчину знаходять масу 200 мл 10 % розчину натрію хлориду:

$$200 \cdot 1,061 = 212,2 \text{ г}$$

Розраховують кількість води, необхідну для приготування розчину:

$$212,2 - 20,0 = 192,2 \text{ г}$$

Робочий пропис:

*Натрію хлориду* - 20,0 г

*Води для ін'єкцій «in bulk»* - 192,2 г

2. Визначають необхідний об'єм розчину для наповнення 200 ампул з урахуванням норм наповнення ампул ємністю 5 мл. Згідно ДФУ фактичний об'єм для нев'язких рідин в такі ампули становитиме 5,3 мл, тоді:

$$200 \cdot 5,3 = 1060 \text{ мл.}$$

Розраховують кількість натрію хлориду, необхідну для отримання 1060 мл 0,9% розчину:

$$100 \text{ мл} - 0,9 \text{ г}$$

$$1060 \text{ мл} - x \quad x = 9,54 \text{ г}$$

Знаходять масу 1060 мл 0,9% розчину натрію хлориду:

$$1060 \cdot 1,031 = 1092,86 \text{ г.}$$

Розраховують кількість води, необхідну для приготування розчину:

$$1092,86 - 9,54 = 1083,32 \text{ г}$$

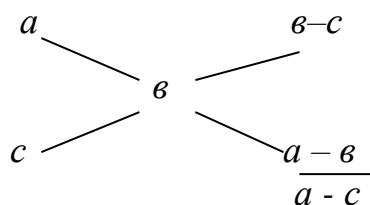
Робочий пропис:

*Натрію хлориду* - 9,54 г

*Води для ін'єкцій «in bulk»* - 1083,32 г

3. Розрахунок можна проводити, використовуючи правила змішування (1) і за формулою (2).

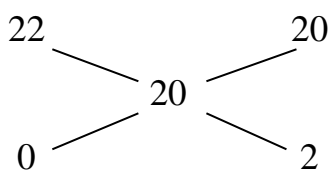
1) Правила змішування дають можливість розрахувати, в яких співвідношеннях слід взяти розчини, щоб отримати розчин потрібної концентрації, а також визначити кількість міцного розчинника або розріджувача, необхідну для отримання розчину необхідної концентрації:



де:  $a$  – концентрація міцного розчину;

$c$  – концентрація слабкого розчину;

$v$  – необхідна концентрація за умови, що  $a > v > c$ .



$$20 - 2$$

$$500 - x \quad x = 50 \text{ мл}$$

2) Розрахунок кількості води можна провести за формулою:

$$x = \frac{V(c-b)}{b} \qquad x = \frac{500 \cdot (22-20)}{20} = 50 \text{ мл}$$

де:  $V$  – об'єм розчину, мл;  $b$  – необхідна концентрація, %;  $c$  – фактична концентрація, %;  $x$  – кількість води, необхідна для розведення приготованого розчину, мл.

4. Розрахунок кількості твердої речовини ( $x$ ) проводять за формулою:

$$x = \frac{500(20 - 19)}{100 \cdot 1,073 - 20} = 5,73 \text{ г}$$

### **Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Приготування розчину димедролу 1 % для ін'єкцій.**

**Виробнича рецептура Solutionis Dimedroli pro injectionibus**

Розчин димедролу 1 % для ін'єкцій в ампулах по 1 і 2 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Димедрол (дифенгідраміну гідрохлорид)	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 429	100	10,0 г
2.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, С. 385	<i>pH</i> 5,0–6,8	до 1 л
3.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

### ***Специфікація на готову продукцію***

**Опис.** Прозора безбарвна рідина. *pH* готового продукту 5,0–6,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2%. Препарат повинен бути стерильним – випробування проводять відповідно до вимог ДФУ. Препарат в умовах випробування не має антимікробну дію. Прозорість і кольоровість встановлюють відповідно до вимог ДФУ.

Випробування на токсичність проводять відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – список Б; в сухому, захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 3 роки.

**Застосування:** основний представник групи протигістамінних препаратів; застосовується як заспокійливий і снодійний засіб.

### ***Короткий опис технології отримання***

1% розчину димедролу для ін'єкцій в ампулах по 1 мл

Склад (ГФ Х, С. 468):

*Димедролу* – 10,0 г

*Води для ін'єкцій* – до 1 л

Робочий пропис:

*Димедролу* – 1,0 г

*Води для ін'єкцій* – до 100 мл

**Приготування.** Технологічний процес починають з підготовки 10 ампул з нейтрального скла до наповнення – розкриття, миття та сушіння. Внутрішню мийку ампул здійснюють за допомогою лабораторної установки вакуумним або шприцевим способом. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Розраховану кількість димедролу поміщають в стерильну мірну ємність місткістю 100 мл і розчиняють у воді для ін'єкцій. Отриманий розчин доводять водою до мітки і ретельно перемішують. Розчин коригують за вмістом димедролу і *pH*, фільтрують і поміщають у підготовлені ампули.

**Кількісне визначення** проводять згідно ст. 226 ДФ СРСР (вміст димедролу в 1 мл розчину повинно бути 0,0097-0,0103).

**Запаювання ампул.** Ампули запаюють в полум'ї газового пальника. Кінець кожної ампули вносять в зелену зону полум'я і повертають навколо осі до повного оплавлення капіляра.

**Стерилізацію** ампул здійснюють із застосуванням насиченого пара при надлишковому тиску 0,11-0,02 МПа з температурою 120±2 °С. Час стерилізації 8-15 хв відповідно до вказівок регламенту.

**Контроль якості** запаювання ампул. Після стерилізації гарячі ампули занурюють у холодну, підфарбовану метиленовим синім воду і залишають на 2-3 хв. Якщо ампули погано запаяні або на них є тріщини, то через різницю тиску забарвлений розчин проникає всередину. Пофарбовані ампули відбраковують, а решту промивають очищеною водою, висушують і проводять контроль на відсутність механічних домішок.

Відсутність сторонніх механічних домішок проводять шляхом 100 % перегляду ампул візуально на чорному і білому фоні, з використанням електролампи потужністю 60 Вт з рефлектором, на відстані 25 см від очей.

У розчині не повинно бути сторонніх механічних домішок (скло, обвуглені частинки органічних волокон, волоски з матеріалу та ін), видимих неозброєним оком.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – згідно ДФ СРСР Х, с. 468.

**Маркування та пакування.** На кожен ампулу наносять напис, на якому вказують назву розчину, його концентрацію і об'єм. Пакують в коробки, на які наклеюють етикетки.

## Лабораторна робота № 13

### Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології ін'єкційних розчинів зі стабілізаторами, основних способів їх стабілізації та асортименту речовин, які використовуються з цією метою, раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Характеристика методів стабілізації ін'єкційних розчинів.
2. Характеристика лікарських речовин, що потребують стабілізації та їх класифікація.
3. Характеристика стабілізаторів.
4. У яких випадках використовують консерванти у складі ін'єкційних розчинів?

**Стабільність препарату** – це здатність лікарської речовини зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом часу, передбаченого НД. Деякі лікарські речовини, нестійкі при виробництві або зберіганні, не витримують умов теплової стерилізації і можуть піддаватися різним хімічним перетворенням в розчині. Стабільність ін'єкційних розчинів, в першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і лікарських речовин, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності у воді і розчинах кисню, *pH* розчинів, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов виробництва та зберігання препаратів.

Стабілізацію розчинів проводять *фізичними і хімічними* методами.

Імовірність окислення лікарських речовин знижується із зменшенням концентрації кисню в розчиннику і над розчином. Тому розчинники, які використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, повинні бути звільнені від кисню шляхом кип'ятіння, насиченням вуглецю діоксидом або азотом, та іншими методами. В умовах промислового виробництва ін'єкційних розчинів попереднє зв'язування кисню в розчиннику нераціонально, тому що на наступних технологічних стадіях виробництва розчинів в ампулах відбувається його насичення. Доцільніше видаляти його безпосередньо перед заповненням ампул. Одним із способів видалення кисню і стабілізації деяких ін'єкційних розчинів є газовий захист.

Розчини ряду нестійких речовин не можуть набувати необхідну стійкість при використанні тільки одного способу стабілізації, тому необхідно використовувати комбінований захист.

#### ***Практичні завдання:***

1. Складіть робочий пропис для отримання 5000 мл 20 % розчину натрію кофеїн-бензоату. Коефіцієнт збільшення об'єму 0,65 мл/г, густина 20 % розчину 1,073.
2. Приготовано 200 мл 40 % розчину глюкози для ін'єкцій. Аналіз показав, що розчин містить 38% препарату. Скільки треба додати глюкози з вологістю 9,8 % до отримання 40% розчину з густиною 1,1498 г/мл?
3. Складіть робочий пропис для отримання 1 л 10% розчину глюкози для ін'єкцій. Вологість глюкози 9,8 %, коефіцієнт збільшення об'єму 0,69 мл/г, густина 10 % розчину 1,0341 г/мл.
4. Складіть робочий пропис для отримання 3352 мл 10 % розчину натрію кофеїн-бензоату. Коефіцієнт збільшення об'єму 0,65 мл/г, густина розчину 1,0341 г/мл.
5. Яку кількість глюкози (із вмістом води 10 %) необхідно взяти, щоб отримати 600 ампул 5 % розчину місткістю 10 мл, якщо регламентний витратний коефіцієнт дорівнює 1,050. Яку кількість стабілізатора слід додати?

*Приклади розв'язання*

1. Розраховуємо кількість натрію кофеїн-бензоату, необхідну для отримання 5000 мл 20 % розчину

$$100 \text{ мл} - 20 \text{ г}$$

$$5000 \text{ мл} - x \quad x = 1000 \text{ г}$$

У випадку використання мірного посуду, робочий пропис має вигляд:

*Натрію кофеїн-бензоату* - 1000 г

*Розчину натрію гідроксиду 0,1 М* - 20 мл

*Води для ін.'екцій* - до 5000 мл

Якщо мірний посуд відсутній, то розрахувати об'єм води для ін'екцій можна, використовуючи коефіцієнт збільшення об'єму (1) або густину розчину (2).

1) Коефіцієнт збільшення об'єму показує приріст об'єму розчину в мл при розчиненні 1 г речовини:

$$1 \text{ г} - 0,65 \text{ мл}$$

$$1000 \text{ г} - x \quad x = 650 \text{ мл}$$

Об'єм води для ін.'екцій складе:

$$5000 - 650 = 4350 \text{ мл}$$

Об'єм води для ін'екцій з урахуванням доданого стабілізатора:

$$4350 - 20 = 4330 \text{ мл}$$

Робочий пропис:

*Натрію кофеїн-бензоату* - 1000 г

*Розчину натрію гідроксиду 0,1 М* - 20 мл

*Води для ін.'екцій* - 4330 мл

2) Розрахунок об'єму води для ін'екцій з використанням густини розчину.

Знаходимо масу 5000 мл 20% розчину натрію кофеїн-бензоату:

$$5000 \times 1,073 = 5365 \text{ г}$$

Розраховуємо кількість води, необхідну для приготування розчину:

$$5365 - 1000 = 4365 \text{ г}$$

Знаходимо кількість води з урахуванням доданого стабілізатора:

$$4365 - 20 = 4345 \text{ мл}$$

Робочий пропис:

Натрію кофеїн-бензоату - 1000 г

Розчину натрію гідроксиду 0,1 М - 20 мл

Води для ін. 'єкцій - 4345 мл

2. Кількість безводної глюкози знаходимо за формулою:

$$x = V \cdot (c - d) : 100 \cdot \rho - b = \frac{200 \cdot (40 - 38)}{100 \cdot 1,1498 - 40} = 5,33 \text{ г}$$

де:  $x$  – кількість сухої речовини, г;

$V$  – об'єм приготованого розчину, мл;

$b$  – необхідна концентрація, %;

$c$  – фактична концентрація;

$\rho$  – густина розчину.

Розрахуємо кількість глюкози з урахуванням її вологості за формулою:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b}, \quad x = \frac{5,33 \cdot 100}{100 - 9,8} = 5,91 \text{ г}$$

де:  $x$  – кількість глюкози з урахуванням її вологості, г;

$a$  – кількість глюкози безводної, г;

$b$  – процентний вміст води у речовині.

3. Щоб скласти робочий пропис необхідно розрахувати кількість глюкози:

10 г – 100 мл

$x$  – 1000 мл     $x = 100$  г

Так як глюкоза містить вологу, треба розрахувати її кількість за формулою наведеною вище:

$$x = \frac{100 \cdot 100}{100 - 9,8} = 110,86 \text{ г}$$

До складу 10 % розчину глюкози входить стабілізатор Вейбеля (ДФ Х).

Усі розчини глюкози незалежно від концентрації стабілізуються реактивом Вейбеля в кількості 5 % від об'єму розчину:

1000 мл – 100 %

$x$  – 5%     $x = 50$  мл.

Якщо використовувати мірний посуд, то робочий пропис виглядає наступним чином:

*Глюкоза (із вмістом 9,8% вологи) 110,86 г*

*Стабілізатор Вейбеля 50 мл*

*Вода для ін.'екцій до 1000 мл*

За відсутності мірного посуду точний об'єм води розраховують, користуючись коефіцієнтом збільшення об'єму (1) або шляхом переведення об'єму розчину в масу (2).

1) Розрахунок з використанням коефіцієнта збільшення об'єму:

1 г – 0,69 мл

110,86 г – x            x = 76,5 мл

Знаходимо об'єм води: 1000 мл – 76,5 мл = 923,5 мл

Розраховуємо кількість води з урахуванням доданого стабілізатора Вейбеля:  
923,5 мл – 50 мл = 873,5 мл.

Робочий пропис:

*Глюкоза (із вмістом 9,8 % вологи) 110,86 г*

*Стабілізатор Вейбеля 50 мл*

*Вода для ін.'екцій 873,5 мл*

2) Розрахунок з урахуванням густини розчину:

1000 мл x 1,0341 = 1034,1 (г)

Кількість води для ін.'екцій: 1034,1 – 110,86 = 923,24 (мл)

Розраховуємо кількість води з урахуванням доданого стабілізатора:

923,24 – 50 = 873,24 (мл)

Робочий пропис:

*Глюкоза (із вмістом 9,8% вологи) 110,86 г*

*Стабілізатор Вейбеля 50 мл*

*Вода для ін.'екцій 873,24 мл*

### **Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Приготування розчину кислоти аскорбінової для ін'єкцій**

**Виробнича рецептура Solutionis Acidi ascorbinici pro injectionibus**

**Розчин кислоти аскорбінової 5 % для ін'єкцій в ампулах по 5 мл**

**Специфікації на вихідну сировину**

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів у г або мл за робочим прописом
1.	Кислота аскорбінова	ДФ СРСР X, с. 7	не менше 99,0	50
2.	Натрію гідрокарбонат	ДФУ, с. 410	не менше 99,0	23,85
3.	Натрію сульфат безводний	ГОСТ 11683-76 ДФУ, с. 419	не менше 99,0	2,0
4.	Вода для ін'єкцій, насичена вуглекислим газом	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0–6,8 (апирогенна)	
5.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

**Специфікація на готову продукцію.**

**Опис.** Прозора безбарвна або жовтуватого кольору рідина. pH готового продукту 6,0-7,0. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність (ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 69). Прозорість – препарат повинен бути прозорим відповідно до вимог ДФУ. Кольоровість, пірогенність, токсичність – визначають відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** для профілактики і лікування цинги, при геморагічних діатезах, при кровотечах, викликаних променевою хворобою, при інфекційних захворюваннях, захворюваннях печінки.

***Короткий опис технології отримання 5% розчину кислоти  
аскорбінової для ін'єкцій в ампулах***

Склад (ДФ Х, с. 7):

*Кислота аскорбінова - 50,0 г*

*Натрію гідрокарбонат - 23,85 г*

*Натрію сульфід безводний - 2,0 г*

*Вода для ін'єкцій, насичена вуглекислим газом - до 1 л*

Робочий пропис:

*Кислота аскорбінова - 5,0 г*

*Натрію гідрокарбонат - 2,9 г*

*Натрію сульфід безводний - 0,2 г*

*Вода для ін'єкцій, насичена вуглекислим газом - до 100 мл*

**Приготування.** Технологічний процес починають з підготовки до наповнення 10 ампул з нейтрального скла.

Згідно робочого пропису відважують необхідну кількість кислоти аскорбінової, натрію гідрокарбонату і натрію сульфідного, розчиняють в стерильному мірнику в половинній кількості води для ін'єкцій, насиченій вуглекислим газом. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

**Кількісне визначення** проводять за ДФ СРСР Х, с. 7 або рефрактометричним методом. У 1 мл розчину має бути 0,0475-0,0525 г кислоти аскорбінової.

**Фільтрування.** Після доведення до стандартної концентрації розчин фільтрують через фільтр «Грибок», а потім через стерильний мембранний фільтр (максимальний розмір пор 0,3 мкм). Профільтрований розчин насичують вуглекислою.

**Наповнення ампул.** Розчином наповнюють стерильні ампули нейтрального скла (НС-3) по 5,3 мл вакуумним способом в струмі вуглекислого газу, при певній глибині розрядження.

**Запаювання ампул** здійснюють після заповнення.

**Контроль запаювання ампул** і сторонніх механічних включень проводять ідентично розчину новокаїну гідрохлориду.

**Контроль напівпродуктів** проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

**Контроль якості готової продукції** – згідно ДФ СРСР Х вид., с. 7.

**Маркування та пакування.** На кожен ампулу наносять напис, на якому вказують назву розчину, його концентрацію і об'єм. Пакують в коробку, поміщаючи ампули в осередки для кожної ампули. На коробки наклеюють етикетки. На етикетці вказують підприємство-виробник, назву препарату національною та латинською мовами, концентрацію, об'єм розчину в ампулі.

## **Лабораторна робота № 14**

### **Виробництво розчинів для ін'єкцій, що виготовляють без теплової стерилізації (асептично). Олійні розчини**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології виробництва ін'єкційних розчинів з речовин, що не піддають тепловій стерилізації, а також особливості технології розчинів для ін'єкцій на неводних розчинниках; раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Створення асептичних умов при виробництві розчинів для ін'єкцій, що виготовляють без теплової стерилізації.
2. Перерахуйте групи діючих речовин, для яких необхідно створювати асептичні умови виготовлення при виробництві лікарських препаратів.
3. Характеристика ін'єкційних розчинів на неводних розчинниках.

Поняття «*асептика*» передбачає проведення комплексу заходів, що зводять до мінімуму можливість попадання мікроорганізмів в лікарські препарати на всіх етапах технологічного процесу. Створення асептичних умов вимагає обов'язкового обліку всіх можливих джерел мікробної контамінації препаратів: виробничі приміщення, вентиляційне повітря, допоміжні матеріали, лікарські речовини, розчинники, використовуване обладнання, персонал і недотримання виробничої дисципліни.

Відповідні асептичні умови виробництва стерильних препаратів забезпечуються в зонах з класом чистоти *A* і навколишнім їй середовищем класу *B*. Клас чистоти *A* призначений для виробництва продукції, що не піддається термічній стерилізації і вимагає повного виключення ризику можливого забруднення.

Джерела води, обладнання для обробки води і отриману воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а при необхідності на контамінацію бактеріальними ендотоксинами.

Особливості приготування олійних розчинів для ін'єкцій в ампулах полягають у наступному: масла попередньо стерилізують (120 °C на протязі 2 год.); препарат розчиняють у напівохолодженій олії; в ряді випадків для поліпшення розчинності вводять співрозчинники: бензиловий спирт, бензилбензоат; ампули заповнюють шприцевим методом, запаюють методом відтягнення капілярів; стерилізують при 100-110 °C на протязі 30 хв.

Деякі розчинники, які відносяться до групи простих і складних ефірів, використовуються як заміники олій і є менш в'язкими засобами. До них відносяться етилові ефіри олеїнової, лінолевої, ліноленової кислот, октиловий ефір левуленової кислоти, ізопропіловий ефір миристинової кислоти та ін. Етилолеат, ізопропілміристат забезпечують пролонговану дію гормональних препаратів, антибіотиків і збільшують їх терміни придатності.

Промисловістю також випускаються водні та олійні суспензії в ампулах.

### **Практичні завдання:**

1. Скласти робочий пропис для отримання 120 ампул місткістю 1 мл 20% розчину камфори в олії, якщо густина розчину 0,926 г/мл.
2. Отримано 100 л 37,8% розчину гексаметилентетраміну для ін'єкцій. Привести розчин до норми – 40% (густина 1,090 г/мл).
3. Скласти робочий пропис для отримання 625 ампул місткістю 1 мл 20% розчину камфори в олії для ін'єкцій, якщо густина розчину – 0,926 г/мл.
4. При проведенні контролю якості ампул, що містять олійний розчин, в просвіті капіляра ампули виявлений чорний наліт. Яка допущена помилка?

### *Приклади розв'язання*

1. 1) Визначимо об'єм розчину з урахуванням норм наповнення:

$$120 \times 1,15 = 138 \text{ (мл)}$$

- 2) Розрахуємо масу розчину з урахуванням масооб'ємної концентрації:

$$138 \text{ мл} \times 0,926 \text{ г/мл} = 127,79 \text{ г}$$

- 3) Кількість камфори знаходимо наступним чином: так як густина розчину 0,926 г/мл, то

$$20 \text{ г} - 92,6 \text{ г}$$

$$x - 127,79 \text{ г} \quad x = 27,6 \text{ г}$$

- 4) Кількість персикової олії:  $127,79 - 27,6 = 100,19 \text{ г}$

Робочий пропис:

*Камфора*      *27,6 г*

*Олія персикова*      *100,19 г*

2. Зміцнення приготованого розчину проводять за формулою:

$$x = V \times \frac{b-a}{100 \cdot p - b} = 100 \times \frac{400-37,8}{100 \cdot 1,090-40} = 3,188 \text{ кг - гексаметилентетраміну}$$

необхідно додати.

де:  $V$  – необхідний об'єм розчину, л;

$b$  – необхідна концентрація, %;

$a$  – фактична концентрація вихідного розчину %

$p$  – густина розчину, 1,090 г/мл.

### **Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Приготування розчину еуфіліну для ін'єкцій.**

**Виробнича рецептура Solutionis Euphillini pro injectionibus.**

**Розчин еуфіліну 24 % для ін'єкцій в ампулах по 5 мл.**

#### **Специфікації на вихідну сировину**

№ з/п	Вихідні речовини	НД	Вміст, %	Кількість компонентів у г або мл за робочим прописом
1.	Еуфілін для ін'єкцій	За чинною НД ДФ Х, с. 250	99,0	240,0
2.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0–7,0	до 1 л
3.	Ампули УСП-1; НС-1, НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

#### **Специфікація на готову продукцію.**

**Опис.** Прозора безбарвна рідина. рН готового продукту 9,0-9,7. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2%. Стерильність, прозорість, пірогенність, токсичність – встановлюють відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – список Б, в добре закупореній тарі, що охороняє від дії світла, при температурі не вище 20°C.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** при гострих нападах серцевої або бронхіальної астми, при інсультах, для поліпшення мозкового кровообігу.

#### **Короткий опис технології отримання**

##### **24% розчину еуфіліну для ін'єкцій в ампулах по 5 мл**

Склад (ДФ Х, с. 257):

Еуфілін - 24,0 г

Вода для ін'єкцій - до 1 л

Робочий пропис:

Еуфілін - 2,4 г

*Вода для ін'єкцій - до 100 мл*

**Приготування.** Проводять розкриття капілярів, мийку, сушку і стерилізацію 5 ампул нейтрального скла.

В асептичних умовах, згідно з робочим прописом, відважують необхідну кількість еуфіліну для ін'єкцій і розчиняють у стерильній ємності в половинній кількості води для ін'єкцій, що не містить вуглецю двоокису. Розчин доводять водою для ін'єкцій до мітки і перемішують, коригують за вмістом еуфіліну і *pH*.

Вміст еуфіліну визначають за ДФ Х, с. 251. У разі необхідності розчин доводять до стандартної концентрації. У 1 мл розчину повинно бути 0,021-0,025 г еуфіліну.

Розчин фільтрують через стерильний фільтр «Грибок», а потім через стерильний мембранний фільтр «Владіпор». Максимальний розмір пор 0,3 мкм.

**Контроль якості** готової продукції та напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями. У розчині не повинно бути механічних домішок (скло, обвуглені частинки органічних волокон, волоски з матеріалу та ін.), видимих неозброєним оком (ДФУ, с. 166), *pH* розчину повинно складати 9,0-9,7.

**Маркування та пакування** (див. попередні лабораторні роботи).

## Лабораторна робота № 15

### Промислове виробництво інфузійних лікарських препаратів

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології виробництва інфузійних лікарських препаратів та особливостей їх отримання, раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості, складання технологічної схеми виробництва.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Класифікація інфузійних розчинів за функціональним призначенням.
2. Характеристика понять ізогідричність, ізоіонічність, ізотонічність.
3. В'язкість інфузійних розчинів, її значення.
4. Стабілізація інфузійних розчинів.

**Інфузійні розчини** є найскладнішою групою лікарських препаратів для парентерального застосування. До них відносяться так звані фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин та органів, не викликаючи порушень фізіологічної рівноваги в організмі.

Розчини, що за властивостями максимально наближаються до плазми крові людини, називають **кровозамінними рідинами**.

Більшість інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічні, ізоіонічні та ізогідричні. Їх в'язкість повинна відповідати в'язкості плазми крові. При використанні інфузійних розчинів часто виникає необхідність в їх тривалій циркуляції при введенні в кров'яне русло. З цією метою додають речовини, що підвищують в'язкість розчинів, наближаючи її до в'язкості плазми крові людини. З числа синтетичних ВМС найбільш часто використовують декстран, до групи натуральних відносять желатин.

Для запобігання таких ускладнень парентерального введення лікарських засобів, як гіпо- та гіперосмолярні стани, порушення згортання крові, утворення тромбів і т.д., в останні роки в розчинах для ін'єкцій визначають показники **осмоляльності** та **осмолярності**.

До найпоширеніших інфузійних розчинів відносять: 0,9 % розчин натрію хлориду ізотонічний, фізіологічний розчин плазми крові, а також багатоконпонентні препарати електролітів: дисоль, трисоль, ацесоль, хлосоль, розчин Рінгера та ін..

В якості парентерального харчування в медичній практиці знайшли широке застосування інфузійні розчини на основі декстрану, такі як реополіглюкін, поліоглюкін. Одними з найбільш розповсюджених інфузійних розчинів, що підтримують колоїдний осмотичний тиск на рівні аналогічного показника крові, є препарати на основі полівінілпіролідону, зокрема «Неогемодез» і «Гемодез Н».

Для поліпшення розчинності важкорозчинних субстанцій та підвищення стабільності розчину застосовують одно- і багатоатомні спирти. З одноатомних

спиртів – спирт етиловий, з багатоатомних – пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколь.

Широко поширена технологія *забезпечення стабільності розчинів* за допомогою введення до їх складу:

- кислотних або лужних агентів – кислот хлористоводневої, метансульфонової, пропіонової, малеїнової, бурштинової, оцтової, а також солей натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду, натрію гідрокарбонату;
- антиоксидантів – кислот аскорбінової та тіомолочної, сульфідів, L-цистеїну, монотіогліцерину, пропілгалату та ін.;
- солюбілізаторів – маніту, карбоксиметилцелюлози, сорбіту;
- поверхнево-активних речовин різної хімічної природи - поліоксиетильованого ефіру сорбітану, поліоксиетильованої рицинової олії або аніонних ПАВ – натрію лаурилсульфату, натрію і калію лауратів, натрію олеату.

#### ***Практичні завдання:***

1. Визначте ізотонічну концентрацію розчину натрію хлориду, якщо молекулярна маса його 58,45; ізотонічний коефіцієнт ( $i$ ) = 1,86.
2. Розрахуйте ізотонічну концентрацію розчинів глюкози безводної, молекулярна маса якої дорівнює 180,18.
3. Скласти робочий пропис для отримання 1000 ампул ємністю 50 мл ізотонічного (5%) розчину глюкози, якщо  $K_{\text{внтр.}}$  дорівнює 1,030, вологість глюкози 10%.

#### ***Приклади розв'язання***

1. Розрахунок проводиться за формулою:

$$C = \frac{0,29 \cdot M \cdot V}{i \cdot 1000} = \frac{0,29 \cdot 58,45 \cdot 100}{1,86 \cdot 1000} = 0,906 \%$$

де:  $C$  – кількість розчиненої речовини;

$M$  – молекулярна маса речовини;

$V$  – об'єм розчину;

0,29 ( $\Delta$ ) – депресія точки замерзання розчину.

2. Виходячи із закону Вант-Гоффа і перетвореного рівняння Менделєєва-Клапейрона встановлено, що для приготування ізотонічного розчину будь-якого неелектроліту, необхідно взяти 0,29 моль цієї речовини на 1 л розчину.

Кількість глюкози на 1 л ізотонічного розчину дорівнює:

$$0,29 \times 180,18 = 52,25 \text{ г}$$

Отже, ізотонічна концентрація глюкози дорівнює 5,2 %.

### **Лабораторна робота:**

**Завдання № 1. Приготування ізотонічного розчину натрію хлориду**

#### **Виробнича рецептура Solutioni Natrii Cloridi isotonice pro injectionibus**

*Ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9% в ампулах по 5 мл*

*Специфікації на вихідну сировину*

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість за робочим прописом у г або мл за робочим прописом
1.	Натрію хлорид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 422	99,0	9,0
2.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0–6,8	до 1 л
3.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

#### **Специфікація на готову продукцію.**

**Опис.** Прозора безбарвна рідина, солоноватого смаку. рН готового продукту 7,36-7,47. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 1 %. Стерильність, прозорість, кольоровість, пірогенність, токсичність – відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – в добре закупорених контейнерах.

**Термін придатності** – 3 роки.

**Застосування:** при великих втратах рідини, інтоксикаціях (токсична диспепсія, холера, стани після операцій).

#### **Короткий опис технології отримання ізотонічного розчину натрію хлориду 0,9% в ампулах по 5 мл**

Склад (ГФ Х, С. 428):

*Натрію хлорид* - 9,0 г

*Вода для ін'єкцій* - до 1 л

Робочий пропис:

*Натрію хлорид* - 0,9 г

*Вода для ін'єкцій* - до 100 мл

**Приготування.** Технологічний процес починають з мийки 10 ампул нейтрального скла. Внутрішню мийку здійснюють за допомогою установок вакуумної або шприцевий мийки. Сушку і стерилізацію ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180-200 °С.

Згідно робочого пропису відважують необхідну кількість натрію хлориду і розчиняють у стерильному мірнику в половинній кількості води для ін'єкцій. Розчин доводять водою для ін'єкцій до мітки і перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом натрію хлориду і *pH*. Вміст натрію хлориду визначають методом аргентометрії з індикатором калію хроматом – в 1 мл препарату має бути 0,0087-0,0093 г натрію хлориду. Осмолярність розчину (див. інформаційний матеріал «Виробництво інфузійних лікарських препаратів») повинна бути 302 моль/л.

Фільтрують розчин за допомогою стерильного скляного фільтра з максимальним розміром пор 0,3 мкм. Ампули наповнюють шприцевим методом з урахуванням норм наповнення за НД. Ампули запаюють оплавленням або відтягненням капілярів, стерилізують текучою парою при температурі 100 °С протягом 30 хв. або парою під тиском при температурі 120 °С протягом 15 хв. Потім проводять контроль на:

- герметичність (згідно з вимогами НД);
- відсутність механічних включень (ДФУ).

**Контроль напівпродуктів** проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

**Контроль якості** готової продукції – згідно ФС.

*Маркування та пакування* (див. інформаційний матеріал «Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації», «Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами»).

## **Лабораторна робота № 16**

### **Виробництво офтальмологічних лікарських препаратів**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології виробництва очних лікарських форм (очних крапель, мазей і т.д.), особливостей їх отримання, раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості, складання технологічної схеми виробництва.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Характеристика лікарських форм, які застосовуються офтальмологічній практиці, та вимоги до них.
2. Значення пролонгування дії лікарських препаратів в офтальмологічній практиці.
3. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві очних лікарських форм.
4. Способи стерилізації очних лікарських форм.

Офтальмологічні лікарські препарати являють собою рідкі (краплі, ін'єкційні розчини, примочки), м'які (мазі, суспензії, емульсії), тверді (вставки, присипки, тритуратійні таблетки, олівці) та інші лікарські форми. *Очні краплі* є найбільш простою формою введення лікарських речовин при діагностиці, профілактиці та лікуванні багатьох захворювань очей. В якості розчинників для очних крапель використовують воду для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикову, мигдальну та ін.).

Необхідною умовою для промислового виробництва очних крапель є стабільність, тому що багатосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності очних крапель були досить тривалими. Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, речовини, що регулюють *pH*, буферні системи, антиоксиданти.

Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інстиляції викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування. Крім ізотонічності має значення *pH* розчинів, яке повинне знаходитися в межах 4,5-9,0.

Перспективними розчинниками для отримання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів є розчини метилцелюлози, 25 % розчин ПЕГ-400, 0,1-0,3 % розчини мікробного полісахариду – аубазідана.

*Очні мазі* призначають для змазування шкіри і країв повік або для закладання мазі за нижню повіку в кон'юнктивальний мішок. Лікарські речовини, не розчинні у мазевій основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок, бути нейтральною, стерильною і легко розподіляється на слизовій оболонці ока. *pH* мазі повинно відповідати *pH* слізної рідини, інакше виникає сльозотеча і швидке вимивання лікарської речовини.

#### ***Практичні завдання:***

1. Визначити кількість натрію хлориду, необхідну для приготування 100 мл 2 % ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент папаверину гідрохлориду по натрію хлориду дорівнює 0,1.
2. Складіть робочий пропис очних крапель для отримання 1000 мл 1 % ізотонічного розчину пілокарпіну гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду по натрію хлориду дорівнює 0,22.
3. Визначити ізотонічну концентрацію розчину натрію броміду за ізотонічним еквівалентом натрію хлориду (0,62).
4. Визначити кількість натрію хлориду, необхідну для приготування 350 мл 2 % ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент папаверину гідрохлориду за натрію хлоридом дорівнює 0,1.
5. Складіть робочий пропис очних крапель для отримання 1300 мл 1 % ізотонічного розчину пілокарпіну гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду за натрію хлоридом дорівнює 0,22.

### *Приклади розв'язання*

1. Приготування 2% ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду необхідно проводити з урахуванням осмотичного тиску розчину:

$$0,1 - 1$$

$$x - 2 \quad x = 0,2 \text{ г}$$

Це означає, що 2,0 г папаверину гідрохлориду створять таку ж осмотичну концентрацію, як і 0,2 г натрію хлориду. Для приготування ізотонічного розчину тільки з натрію хлориду його потрібно було б взяти 0,9 г на 100 мл розчину, але оскільки 2,0 г папаверину гідрохлориду теж бере участь у створенні осмотичного тиску, то від кількості натрію хлориду необхідно відняти 0,2 г:  $(0,9 - 0,2 = 0,7 \text{ г})$ .

Робочий пропис:

*Папаверину гідрохлориду - 2,0 г*

*Натрію хлориду - 0,7 г*

*Води для ін'єкцій - до 100 мл*

2.  $0,22 - 1,0 \text{ г}$

$$x - 10,0 \text{ г} \quad x = 2,2 \text{ г}$$

До 1000 мл 1% розчину пілокарпіну гідрохлориду слід додати:

$$9 \text{ г} - 2,2 \text{ г} = 6,8 \text{ г натрію хлориду.}$$

Робочий пропис:

*Пілокарпіну гідро хлориду - 10,0 г*

*Натрію хлориду - 6,8 г*

*Води для ін'єкцій - до 1000 мл*

### ***Лабораторна робота:***

***Завдання №1. Приготування очних крапель розчину сульфацила натрію***

#### ***Виробнича рецептура Solutionis Sulfacilli natrii***

*Очні краплі сульфацил натрію 30% у флаконах по 5 або 10 мл*

*Специфікації на вихідну сировину*

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів у г або мл за робочим прописом
1.	Сульфацил натрію	ДФ Х, с. 653	99,0	300,0
2.	Натрію метабісульфіт	ДФУ, вип. 1, с. 420 ДФ Х, с. 895 ДСТУ 11683-76	Вміст натрію бісульфіту в перерахунку на SO <sub>2</sub> не менше 20,5%	5.0
3.	Натрію гідроксид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 411 ДСТУ 4328-77	до рН 7,7–8,0	
4.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	рН 5,0–6,8	до 1 л
5.	Флакони	ДСТУ 107-82-85 1-450-1-НС-2		

### **Специфікація на готову продукцію**

**Опис.** Прозора безбарвна або зі злегка жовтуватим відтінком рідина. *pH* розчину 7,7. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – в захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** чинить антибактеріальну дію.

### **Короткий опис технології отримання**

#### **30% розчину сульфацил натрію у флаконах по 5 або 10 мл**

Склад (ДФ Х, с. 319):

Сульфацил натрію - 300,0 г

Натрію метабісульфіт - 5,0 г

Розчин натрію гідроксиду 1 М - до рН 7,7–8,0

Вода для ін'єкцій - до 1 л

Робочий пропис:

Сульфацил натрію - 30,0 г

Натрію метабісульфіт - 0,5 г

Розчин натрію гідроксиду 1 М - до рН 7,7–8,0

Вода для ін'єкцій - до 100 мл

**Приготування.** Технологічний процес починають з мийки, сушки і стерилізації 5 флаконів з нейтрального скла. Зовнішнє миття флаконів проводять водою демінералізованою душовим методом. Внутрішнє миття здійснюють вакуумним способом. Сушать і стерилізують флакони в сушильній шафі при температурі 180-200 °С не менше 20 хв.

Гумові пробки кип'ятять при 100°С протягом 1 год, промивають знесоленої водою і обполіскують свіжоперегнаною водою очищеною до негативної реакції на іони  $Cl^-$ , сушать, в закритій ємності передають на закупорювання флаконів.

Металеві ковпачки також попередньо миють і сушать.

**Приготування розчину** проводять згідно з робочим прописом. В асептичних умовах відважують необхідну кількість натрію метабісульфіту, розчиняють у стерильній мірній ємності в половинній кількості води для ін'єкцій, додають 1 М розчину натрію гідроксиду до рН 7,7-8,0. Потім розраховану кількість сульфацил натрію розчиняють при постійному перемішуванні в розчині натрію метабісульфіту і натрію гідроксиду, після чого об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом сульфацил натрію і рН.

Вміст сульфацил натрію в розчині повинен бути 29,0-30,9 %. рН розчину 7,5-8,5 (потенціометрично).

Розчин фільтрують через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Фасування розчину у флакони здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками, які обкатують на закаточній машині.

Флакони стерилізують при температурі 100 °С протягом 30 хв., після чого їх піддають контролю на: норми наповнення; герметичність; відсутність механічних включень.

**Контроль напівпродуктів** проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

**Контроль якості** готової продукції – проводять згідно з відповідною НД.

**Маркування та пакування** (див. інформаційний матеріал «Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації», «Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами»).

**Завдання № 2. Приготування очних крапель пілокарпіну гідрохлориду з метилцелюлозою**

**Виробнича рецептура Solutionis Pilocarpini hydrochloridi cum Methylcellulosa**

Очні краплі пілокарпіну гідрохлориду 1% з метилцелюлозою у флаконах по 10мл  
Специфікації на вихідну сировину і розчинники

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів у г або мл за робочим прописом
1.	Пілокарпіну гідрохлорид	АНД 42-2969-93	99,0	10,0
2.	Метилцелюлоза водорозчинна	ВФС 42-21-85-83 ТУ 6-05-1857-78 марки МЦ-100	99,0	5,0
3.	Ніпагін	ФС 42-1460-80	97,0	1,0
4.	Вода для ін'єкцій	ФС 42У-1-1201-01	<i>pH</i> 5,0–6,8	до 1 л
5.	Флакони	ДСТУ 107-82-85; 1-450-1-НС-2		

### **Специфікація на готову продукцію**

**Опис.** Прозора безбарвна або злегка опалесцююча рідина. *pH* розчину 3,5-5,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ.

**Зберігання** – список А, в прохолодному захищеному від світла місці.

**Застосування:** міотичний (протиглаукоматозний) засіб пролонгованої дії.

**Короткий опис технології одержання розчину пілокарпіну  
гідрохлориду 1 % з метилцелюлозою у флаконах по 10 мл**

Склад (ФС 42-686-77):

*Пілокарпіну гідро хлорид* - 10,0 г

*Метилцелюлоза водорозчинна* - 5,0 г

*Ніпагін* - 1,0 г

*Вода для ін'єкцій* - до 1 л

Робочий пропис:

*Пілокарпіну гідро хлорид* - 1,0 г

*Метилцелюлоза водорозчинна* - 0,5 г

*Ніпагін* - 0,1 г

*Вода для ін'єкцій* - до 100 мл

**Приготування.** Миття, сушку і стерилізацію 5 флаконів з нейтрального скла проводять аналогічно до завдання № 1. Підготовку гумових пробок та алюмінієвих ковпачків для закупорювання флаконів проводять ідентично (див. опис технології 30 % розчину сульфацила натрію).

Згідно робочого пропису в асептичних умовах проводять приготування 0,5% розчину метилцелюлози. Розраховану кількість метилцелюлози заливають невеликою кількістю води для ін'єкцій, нагрітої до 75-80 °С, і залишають для набухання на 1-1,5 години. Після закінчення часу набухання ємність з метилцелюлозою переносять в холодильник на 2-3 години. Профільтрований розчин метилцелюлози, частково розбавляючи водою для ін'єкцій, кількісно переносять у стерильну ємність.

Відважують необхідну кількість ніпагіну за робочим прописом і розчиняють в 0,5 % розчині метилцелюлози, потім вводять пілокарпіну гідрохлорид і доводять об'єм до мітки водою для ін'єкцій. Розчин перемішують і визначають кількісний вміст пілокарпіну гідрохлориду та *pH* розчину. Вміст

пілокарпіну гідрохлориду повинен бути в межах 0,9-1,1 %. *pH* розчину 3,5-5,5 (визначають потенціометрично).

Отриманий розчин фільтрують через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розчин розливають у флакони на універсальній розливній машині, герметично закупорюють і стерилізують гарячою парою під тиском при 120 °С протягом 8 хв., після чого їх піддають контролю на:

- норми наповнення;
- герметичність;
- відсутність сторонніх механічних включень.

**Контроль напівпродуктів** проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

**Контроль якості** готової продукції проводять згідно НД.

**Маркування та пакування** (див. опис технології 30 % розчину сульфацила натрію).

## **Лабораторна робота № 17**

### **Технологічні аспекти виробництва фармацевтичних препаратів, що знаходяться під тиском**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології аерозольних препаратів, особливостей їх виробництва, раціонального підбору обладнання, проведення контролю якості, складання технологічної схеми виробництва.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Класифікація препаратів, що знаходяться під тиском.
2. Які групи хімічних речовин входять до складу аерозолів?
3. Класифікація пропелентів в залежності від їх агрегатного стану.
4. Види аерозольних упаковок та їх устрій.
5. Альтернативні напрями створення нешкідливих агентів-витиснювачів (пропелентів).

**Аерозольні препарати** – це препарати, в яких діючі та допоміжні речовини знаходяться під тиском газу (пропелента) в аерозольному балоні, герметично закупореному клапаном. Препарати аерозольної упаковки отримують у вигляді диспергованих у газовому середовищі рідких і твердих частинок, пін і плівок. Вони призначаються для інгаляцій, нанесення на шкірний покрив, введення у порожнину тіла та ін..

**Аерозолі фармацевтичні** становлять собою готову лікарську форму, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи і вмісту різної консистенції, здатного за допомогою пропелента виводитися з балона. За призначенням їх поділяють на такі групи: інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні та ін.).

Одним з основних компонентів під час виробництва аерозолів є евакууючі гази – **пропеленти**, які створюють підвищений внутрішній тиск. Залежно від тиску насиченої пари пропеленти можна поділити на основні, здатні створювати самостійно в упаковці тиск не менше 2 атм., і допоміжні, що створюють тиск менше 1 атм..

Тільки вінілхлорид може бути рекомендований як самостійний пропелент, решта сполук має низький тиск пари, але можуть бути використані як розчинники і співрозчинники для зменшення тиску в суміші з іншими пропелентами для створення побутових аерозолів.

#### **Технологія приготування аерозолів складається з наступних стадій**

(див. технологічну схему виробництва аерозолів):

- 1) підготовка виробництва;
- 2) підготовка сировини і розчинника;
- 3) підготовка балонів до наповнення;
- 4) приготування і аерозольного концентрату;
- 5) фасування концентрату в балони;
- 6) закупорювання аерозольних балонів;
- 7) заповнення аерозольних балонів пропелентом;

- 8) перевірка балонів на міцність і герметичність;
- 9) контроль якості препаратів під тиском;
- 10) пакування, маркування готової продукції.

*Стандартизація:*

- органолептичний контроль (зовнішній вигляд, контроль на наявність механічних включень);
- фізико-хімічний контроль (внутрішній тиск балона, герметичність, визначення відсоткового виходу вмісту контейнера, визначення середньої маси препарату в одній дозі (для дозувальних клапанів), визначення дисперсності частинок аерозолі, норми наповнення балона);
- хімічний контроль (якісний і кількісний аналіз діючих речовин);
- біологічний контроль.

***Практичні завдання:***

1. Визначте середню масу однієї дози, що видається аерозолем, якщо маса балона з розпилювачем складає 35,05 г, а після 15 натискань – 30,15 г. Поясніть причини, які під час натискання на шток дозуючого клапана, можуть не забезпечувати порційний викид вмісту балона.
2. При визначенні дисперсності частинок аерозолі їх розмір склав 280 мкм. До якого типу належить цей аерозольний препарат?
3. Апаратник проводив наповнення аерозольних балонів, що містять концентрат препарату «Інгаліпт», азотом під тиском 8 атм. Оцініть дію апаратника.
4. Після технологічної операції «Наповнення пропелентом» апаратник перевіряв скляні балони, покриті захисною полімерною оболонкою, на міцність і герметичність у водній при температурі  $30 \pm 5$  °C протягом 10 хв. Чи правильно апаратник?
5. Під час контролю якості скляних балонів для аерозольних препаратів, покритих полімерною оболонкою, встановлено, що вони витримують внутрішній тиск – 15 кгс/см<sup>2</sup>. Якісні балони чи ні?

*Приклади розв'язання*

1. Згідно з формулою середня маса однієї дози становить:

$$m_{\text{сер.}} = (35,5 - 30,15) : 15 = 0,33 \text{ г}$$

Вміст балона може не видаватися з 2-х причин:

- а) відсутній евакууючий газ (пропелент), який забезпечує порційний викид вмісту балона;
  - б) може бути засмічена сифонна трубка, за допомогою якої вміст балона подається назовні.
2. Аерозолі з діаметром частинок дисперсної фази понад 200 мкм належать до пінних аерозольних препаратів.

### ***Лабораторна робота:***

***Завдання №1. Вивчення устрою і принципу дії дозувальних і недозувальних аерозольних клапанів.***

Проведіть детальне вивчення складових аерозольних клапанно-розпилювальних систем, визначте принципову відмінність в устрої клапана дозувальної дії. Проведіть ручне випробування аерозольних клапанів.

***Завдання №2. Вивчення технологічних характеристик клапанно-розпилювальних систем різних виробників.***

Оцініть роботу клапанно-розпилювальної системи за такими показниками: середня маса однієї дози, розмір частинок аерозолію.

### ***Визначення середньої маси однієї дози.***

При температурі  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$  розпилювачем натискають 5-6 разів на шток клапана для створення тиску балона й отримання дисперсного струменя. Потім балон з розпилювачем зважують з точністю до 0,01 г ( $m_1$ ), натискають на шток клапана від 1 до 20 разів і знову зважують ( $m_2$ ).

Середню масу однієї дози розраховують за формулою:

$$m_{\text{сер.}} = (m_1 - m_2) : n ,$$

де:  $n$  – число натискань.

Відхилення в дозі допускається не більш  $\pm 20 \%$ , якщо немає інших вказівок в окремих статтях.

### ***Визначення розміру аерозольних частинок.***

На предметне скло наносять тонкий шар суміші вазеліну і вазелінової (1:1) для фіксації аерозольних частинок. Випробовуваний препарат розпилюють за допомогою механічного клапана, натискаючи на його шток до упору, поки не утворюється аерозольна хмара. У аерозольну хмару вносять підготовлене предметне скло, на яке осідають частинки випробовуваного розчину.

Розмір частинок визначають за допомогою мікроскопа, в окуляр якого вставляють спеціальну сітку з поділкою 20 мкм при збільшенні (10x8). Визначення проводять у 25 полях зору. Розмір частинок визначають за її найдовшої осі.

## **Лабораторна робота № 18**

### **Виробництво м'яких лікарських засобів – мазей, гелів, лініментів**

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з сучасних технологічних підходів до виробництва м'яких лікарських форм, особливостей їх виробництва, раціонального підбору допоміжних речовин та обладнання, проведення контролю якості, складання технологічної схеми виробництва.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Підходи до класифікація м'яких лікарських форм.
2. Класифікація мазей.
3. Визначення кожного виду мазей (мазь, крем, гель, паста, лінімент).
4. Класифікація та характеристика мазевих основ.
5. Вимоги, що висуваються до мазевих основ.
6. Класифікація та характеристика допоміжних речовин.
7. Структурно-механічні (реологічні) характеристики мазей.

***М'які лікарські форми*** призначені для нанесення на шкіру, раневі поверхні та слизові оболонки для забезпечення місцевої терапевтичної, пом'якшувальної або захисної дії.

**Мазева основа** – це компонент мазі, що забезпечує її консистенцію. Мазева основа є основним компонентом мазі, що визначає її масу (іноді до 90% і більше), фізико-хімічні і споживчі властивості (консистенцію, стійкість при зберіганні, *pH*, зовнішній вигляд, колір, запах та ін.), силу і характер терапевтичної дії (швидкість і повноту вивільнення діючих речовин, загальну або поверхневу дію), її тип і стабільність.

М'які лікарські форми містять діючі і *допоміжні речовини*, які рівномірно розподілені в основі. В залежності від їх кількості допоміжні речовини утворюють просту або складну основу, яка виробляється окремо або під час виготовлення лікарського препарату.

Для введення діючих речовин в основу під час виготовлення мазі у промислових умовах використовуються реактори. Конструкційно вони можуть відрізнятися між собою, проте містять обов'язкові складові елементи.

Для змішування основ і діючих речовин на фармацевтичних підприємствах використовують змішувач «ЮНІТРОН».

### ***Стандартизація м'яких лікарських форм***

Якість м'яких лікарських форм контролюють за наступною схемою: опис, якісний і кількісний вміст діючих речовин, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, розмір частинок, супутні домішки.

Для якісної ідентифікації і визначення кількості діючих речовин, що містяться в мазі, використовують методики, наведені у відповідних статтях ДФУ, МКЯ та ін..

Відхилення в масі мазей, розфасованих у баночки або туби, перевіряють шляхом зважування вмісту 10 одиниць продукції. Для суспензійних мазей визначають дисперсність частинок. Норми ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для кожної мазі та повинні бути вказані в окремих статтях ДФУ та інших МКЯ. Мазі повинні мати певні характеристики реологічних параметрів (неньютонівський тип течії, структурну в'язкість).

Упаковка м'яких лікарських форм має бути індиферентною стосовно складу, запобігати контакту вмісту з навколишнім середовищем, бути герметичною і світлонепроникною. Упаковки для назальних, вушних, очних, ректальних і вагінальних м'яких фармацевтичних препаратів повинні забезпечуватися необхідними аплікаторами.

***Практичні завдання:***

1. Складіть робочий пропис для отримання 10,0 кг мазі стрептоциду, вважаючи, що витратний коефіцієнт на стадії гомогенізації становить 1,005.

Склад мазі: стрептоциду 10%, вазеліну 90 %.

2. Складіть рівняння матеріального балансу при отриманні пасти Теймурова. Визначте його основні показники, вважаючи що втрати окремих вихідних інгредієнтів мають однакові величини. Розрахуйте витратні норми для приготування препарату згідно з його прописом. Сумарна кількість вихідних інгредієнтів препарату за прописом – 50,0 кг, кількість готового продукту – 49,5 кг.

Склад пасти Теймурова:

<i>Кислота борна</i>	<i>7,0</i>
<i>Цинку оксид</i>	<i>25,0</i>
<i>Натрію тетраборат</i>	<i>7,0</i>
<i>Кислота саліцилова</i>	<i>1,4</i>
<i>Гексаметилентетрамін</i>	<i>3,5</i>
<i>Розчин формальдегіду</i>	<i>3,5</i>
<i>Свинцю ацетат</i>	<i>0,3</i>
<i>Олія м'яти перцевої</i>	<i>0,3</i>

3. Розмір частинок суспензійної мазі становить 120 мкм. Чи можна застосовувати таку мазь?

4. Лінімент стрептоциду в термостаті при температурі 45 °С розшарувався протягом 6 годин. Чи можна вважати його доброякісним продуктом?

5. Два лініменти однакового складу отримано різними способами. Один з них стерильний, інший ні. Який висновок про спосіб приготування лініментів можна зробити?

*Приклади розв'язання*

1. Для отримання 10,0 кг мазі стрептоциду необхідно визначити кількість вихідних компонентів з урахуванням витратного коефіцієнта:

10,0 кг x 1,005 = 10,05 кг; кожної речовини повинно бути:

стрептоцид 1,0 x 1,005 = 1,005 кг

вазелін 9,0 x 1,005 = 9,045 кг

2. Рівняння матеріального балансу має вигляд: 50,0 = 49,5 + 0,5

$$\eta = 49,5 \times 100 \% : 50 = 99\%$$

$$\xi = 0,5 \times 100 \% : 50 = 1\%$$

$$K_{\text{вигр.}} = 50 : 49,5 = 1,010$$

*Робочий пропис:*

Кислота борна 3,5 x 1,010 = 3,535 кг

Цинку оксид 12,5 x 1,010 = 12,625 кг

Натрію тетраборат 3,5 x 1,010 = 3,535 кг

Кислота саліцилова 0,7 x 1,010 = 1,71 кг

Гексаметилентетрамін 1,750 x 1,010 = 1,768 кг

Розчин формальдегіду 1,750 x 1,010 = 1,768 кг

Свинцю ацетат 0,15 x 1,010 = 0,152 кг

Олія м'яти перцевої 0,15 x 1,010 = 0,152 кг

***Лабораторна робота:***

***Завдання №1. Приготування мазі «Левомеколь»***

***Виробнича рецептура Unguenti «Levomekoli»***

*Мазь «Левомеколь» в тубах по 50,0 г*

*Специфікація на вихідну сировину*

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Левоміцетин (хлорамфенікол)	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 573	99,5	0,75

2.	Метилурацил	ФС 42-1251-79	100	4,0
3.	Поліетиленоксид-1500	ДФУ 1 вид., доп. 1, с. 393	100	19,05
4.	Поліетиленоксид-400	ДФУ 1 вид., доп. 1, с. 393	100	76,20

### **Специфікація на готову продукцію**

**Опис.** Мазь білого кольору.

**Зберігання** – у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** препарат з антимікробною та репаративною дією.

### **Короткий опис технології мазі «Левомеколь»**

Склад:

*Левоміцетин* 0,75 г

*Метилурацил* 4,0 г

*ПЕО-1500 і ПЕО-400 (2:8)* до 100,0 г

**Технологія приготування.** Технологічний процес включає стадії приготування основи, введення діючих речовин в основу, гомогенізації, фасування і пакування готової продукції.

**Приготування основи.** Для отримання 100,0 г мазі «Левомеколь» у лабораторному реакторі зплавляють (50-55 °С) заздалегідь відважені ПЕО-1500 і ПЕО-400.

**Введення діючих речовин в основу.** У розплавленій основі розчиняють левоміцетин. Подрібнення метилурацилу проводять окремо спочатку у сухому вигляді, потім з такою ж кількістю розплавленої основи і потім переносять в розчин левоміцетину в основі. Мазь гомогенізують до повного охолодження.

**Контроль якості** мазі здійснюють за такими технологічними параметрами: ступінь дисперсності, рН водного розчину, рівномірність розподілу речовин, розмір часток, якісний і кількісний аналіз діючих речовин.

Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування у туби по 50,0 г, пакування і маркування готової продукції.

## Лабораторна робота № 19

### Промислове виробництво супозиторіїв

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології промислового виробництва супозиторіїв, особливостей їх виготовлення і методики оцінки їх якості відповідно до вимог нормативної документації.

*Основні питання, що виносяться для обговорення:*

1. Класифікація супозиторіїв.
2. Характеристика основ для виготовлення супозиторіїв промислового виробництва.
3. Вимоги до супозиторних основ.
4. Методи отримання супозиторіїв промислового виробництва.

**Супозиторії (*suppositoria*)** – дозована лікарська форма, що є твердою при кімнатній температурі та розплавляється або розчиняється при температурі тіла в рідинах організму та призначена для введення в порожнини тіла. У супозиторіях обов'язково слід перевіряти дози сильнодіючих, отруйних та наркотичних речовин, використовуючи таблиці доз, що наведені у ДФУ, вид. 1, доп. 2.

У промислових умовах супозиторії отримують методами **пресування** або **вливання**. Їхнє приготування здійснюється за загальними правилами фармацевтичної технології з урахуванням фізико-хімічних властивостей активних речовин і компонентів основи.

Оскільки при виливанні основу обов'язково розплавляють, усі розчинні в ній компоненти (за винятком тих, що утворюють евтектичні суміші) розчиняють у розплавленій основі. Речовини нерозчинні в основі вводять до складу супозиторної маси у диспергованому (подрібненому) стані. У деяких випадках ступінь подрібнення таких речовин регламентується у відповідній

нормативній документації. При цьому такі речовини перед введенням в основу додатково розтирають з невеликою кількістю подібною до основи рідини (вода, гліцерин, рослина олія, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь). Підготовлений таким чином концентрат у вигляді тонкої «пульпи» легко диспергується в основі. Термолабільні речовини додають до напівохолодженої супозиторної маси безпосередньо перед її розливанням. Температура розливної маси має бути підібрана таким чином, щоб можна було тривалий час підтримувати її «робочу» консистенцію, за якої вона залишаючись рухомою просувається трубопроводами фасувального апарату, і в той же час достатньо густою, щоб перешкоджати осіданню (седиментації) завислих у ній твердих часток.

### ***Практичні завдання:***

1. Складіть робочий пропис для виробництва 10000 супозиторіїв парацетамолу по 0,17 г. Основа – твердий жир із додаванням 10% емульгатору №1. Маса одного супозиторія = 2,62 г. Витратний коефіцієнт на стадії приготування концентрату становить 1,060, на стадії розливання – 1,120.
2. Розрахуйте необхідну кількість основи (твердий жир) для отримання 5000 супозиторіїв методом виливання у форми, в кожне гніздо якої поміщається 3,2 г чистої жирової основи. Як активну речовину використовують 0,5 г олії обліпихи. Коефіцієнт заміщення олії обліпихи для жирової основи 0,9. Витратний коефіцієнт на стадії розливання супозиторіїв становить 1,050.
3. Розрахуйте очікувану кількість упаковок супозиторіїв ректальних з метилурацилом по 0,5 г № 10, якщо в роботу надійшло 20,0 кг метилурацилу, за умови, що  $K_{\text{вир.}}$  на стадії отримання концентрату – 1,080, а на стадії розливу – 1,060.
4. Яку кількість екстракту беладони необхідно додати до 4,5 кг супозиторної маси, що містить усі інші інгредієнти для приготування супозиторіїв «Анузол» масою 3,0 г кожен?

До складу супозиторіїв входять, г:

екстракт беладони 0,02

ксероформ 0,1

цинку сульфат 0,05

гліцерин 0,12

*Приклади розв'язання*

1. Склад супозиторіїв:

На 1 супозиторій (г): На 10 000 супозиторіїв (г):

Парацетамол - 0,170  $0,17 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\,000 = 2018,24$

Твердий жир - 2,205  $2,205 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\,000 = 26177,76$

Емульгатор №1 - 0,245  $0,245 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\,000 = 2908,64$

Супозиторії отримують методом виливання, вводячи парацетамол до їхнього складу в тонкоподрібненому стані.

2. 1) Розрахунок необхідної кількості олії обліпихи:  $0,5 \times 5000 \times 1,01 = 2625,0$  г

2) Розрахунок необхідної кількості жирової основи:

2.1. Визначаємо кількість жирової основи (г), яка буде заміщена (витіснена) олією обліпихи.

0,9 г олії обліпихи заміщує 1,0 г основи, тоді:  $x = 2625 \times 1 : 0,9 = 2916,7$  г

2.2. Для приготування 5000 супозиторіїв необхідно жирової основи:

$3,2 \times 5000 \times 1,01 - 2916,7 = 13243,3$  г = 13 кг 243,3 г

### ***Лабораторна робота:***

***Завдання №2. Приготування супозиторіїв ректальних з метилурацилом***

***Виробнича рецептура Suppositoriae rectaliae cum Methyluracili***

*Супозиторії ректальні з метилурацилом 0,5 № 30*

*Специфікація на сировину*

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Метилурацил	ФС 42-1251-79	не менше 99,0%	0,5
2.	Поліетиленоксид-1500	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 393	не менше 97,8%	2,43
3.	Поліетиленоксид-400	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 393	не менше 96,5%	0,27

### **Специфікація на готову продукцію**

**Опис.** Тверді супозиторії торпедоподібної форми білого кольору.

**Зберігання** – у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 2 роки.

**Застосування:** лікування проктиту, сигмоїдиту, неспецифічного виразкового коліту, лейкопенії.

### **Короткий опис технології супозиторіїв**

Робочий пропис:

Метилурацил  $0,5 \times 30 = 15,0$

Поліетиленоксид-1500  $2,43 \times 30 = 72,9$

Поліетиленоксид-400  $0,27 \times 30 = 8,1$

Усього супозиторної маси 96,0

**Приготування.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини (відважування), приготування основи (плавлення), приготування концентрату метилурацилу, введення його в основу, гомогенізацію супозиторної маси та її розлив у відповідні форми, пакування і маркування готової продукції.

Стадія підготування сировини включає відважування порошку метилурацилу та поліетиленоксидів.

У лабораторному реакторі при температурі близько 60 °С подрібнюють метилурацил у присутності рідкого поліетиленоксиду-400, переносять у реактор із розплавленою основою і ретельно гомогенізують до отримання однорідної густої маси, яку розливають при температурі 45-48 °С у ПВХ-форми для виливання супозиторіїв. Супозиторії охолоджують протягом години, форми герметизують методом зварювання, розрізають по 5 шт та пакують у коробки.

*Складають технологічну схему отримання супозиторіїв.*

**Контроль якості** супозиторіїв здійснюють за такими показниками:

- опис;
- ідентифікація метилурацилу;
- середня маса;

- однорідність маси;
- розчинність (до 60 хв);
- мікробіологічна чистота;
- кількісний вміст метилурацилу.

## **Лабораторна робота № 20**

### **Модульний контроль № 2**

**Мета:** контроль теоретичних знань та практичних навичок за пройденими темами по технології промислового виробництва препаратів для парентерального застосування, офтальмологічних лікарських препаратів, препаратів, що знаходяться під тиском, м'яких лікарських форм та супозиторіїв.

1. Письмова робота за теоретичним матеріалом по пройденим темам: індивідуальні завдання для кожного студента.

2. Усна співбесіда з викладачем та вибірково перевірка практичних навичок з особливостей виготовлення лікарських форм, що перераховані вище, розрахункові завдання з перевірки засвоєння технологічних методів виготовлення лікарських форм промислового виробництва.

## Список літератури

1. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х. : РІРЕГ, 2007. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 3. – Х. : РІРЕГ, 2009. – 280 с.
5. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. проф. В. Л. Багировой, проф. В. А. Северцева. – СПб., 2001. – 223 с.
6. Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс : навч. посіб. для аудиторної та позааудиторної роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д. І. Дмитрієвський, Г. Д. Сліпченко, І. М. Грубник та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2007. – 96 с.
7. Поверхностно-активные вещества и композиции : справ. / под ред. М. Ю. Плетнева. – М. : Фирма Кламель, 2002. – 768 с.
8. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / за ред. Рубан О. А. – Х. : НФаУ, 2015. – 374 с.
9. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац закладу (фар мац. ф-тів) / Є. В.Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
10. Промышленная технология лекарств : учеб. в 2-х т. / под ред. В. И. Чуешова. – Х. : Основа: Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 1. – 560 с.
11. Промышленная технология лекарств : учеб. в 2-х т. / В. И. Чуешов, Н. Е. Чернов, Л. Н. Хохлова и др. / под ред. проф. В. И. Чуешова. – Х. : Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 2 – 704 с.
12. Столыпин, В. Ф. Исходные материалы для производства лекарственных средств : учебн.-метод. пособ. / В. Ф. Столыпин, Л. Л. Гурарий / под ред. чл.-кор., проф. В. В. Береговых. – М., 2003. – 571 с.

13. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навч. посіб.; за ред. проф. Д. І. Дмитрієвського. – Вінниця : Нова книга, 2008. – 280 с.
14. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. / за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
15. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін.. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
17. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пиминов, М. М. Слободянюк та ін. / за ред. І. М. Перцева : 2-ге вид., перероб. та доп. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
18. Чистые помещения / под ред. А. Е. Федотова : 2-е изд., перераб. и доп. – М. : АСИНКОМ, 2003. – 576 с.

## ЗМІСТ

Вступ.....	3
Лабораторна робота № 1. Принципи організації промислового виробництва ліків.....	4
Лабораторна робота № 2. Нормативно-технічна документація у виробництві готових лікарських засобів.....	6
Лабораторна робота № 3. Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей сипких матеріалів у виробництві таблеток.....	11
Лабораторна робота № 4. Отримання таблеток з використанням методу прямого пресування.....	16
Лабораторна робота № 5. Промислове виробництво таблеток з використанням грануляції.....	20
Лабораторна робота № 6. Покриття таблеток оболонками плівковими, дражжованими та пресованими.....	23
Лабораторна робота № 7. Контроль якості таблетованих лікарських препаратів.....	29
Лабораторна робота № 8. Технологічні аспекти виробництва настоек.....	34
Лабораторна робота № 9. Методи визначення концентрації спирту (спиртометрия). Рекуперація і ректифікація етанолу.....	39
Лабораторна робота № 10. Модульний контроль № 1.....	45
Лабораторна робота № 11. Вимоги до виробництва препаратів для парентерального застосування. Підготовка ампул до наповнення, склад ампульного скла, визначення його якості.....	46
Лабораторна робота № 12. Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації.....	50
Лабораторна робота № 13. Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами.....	57
Лабораторна робота № 14. Виробництво розчинів для ін'єкцій, що виготовляють без теплової стерилізації (асептично). Олійні розчини.....	64

Лабораторна робота № 15. Промислове виробництво інфузійних лікарських препаратів.....	68
Лабораторна робота № 16. Виробництво офтальмологічних лікарських препаратів.....	72
Лабораторна робота № 17. Технологічні аспекти виробництва фармацевтичних препаратів, що знаходяться під тиском.....	80
Лабораторна робота № 18. Виробництво м'яких лікарських засобів – мазей, гелів, лініментів.....	84
Лабораторна робота № 19. Промислове виробництво супозиторіїв.....	89
Лабораторна робота № 20. Модульний контроль № 2.....	93
Список літератури.....	94

Навчальне видання

**Методичні вказівки**

до лабораторних і практичних занять з дисципліни  
«Промислова технологія готових лікарських форм»

для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та  
спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія»

Укладачі:

ТИМОФЕЄВ Сергій Вікторович

АНАН'ЄВА Валерія Вікторівна

САВЧЕНКО Людмила Григорівна

ПЕТРОВ Сергій Олександрович

Відповідальний за випуск (завідувач кафедри) Валерія АНАН'ЄВА