

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до лабораторних занять з дисципліни

«Технологія лікарських препаратів промислового виробництва»

для студентів спеціальності

226 «Фармація, промислова фармація»

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 занять з дисципліни «Технологія лікарських препаратів промислового виробництва» для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» денної та заочної форм навчання / уклад.: С.В. Тимофєєв, Л.Г. Савченко, Т.В. Фалалєєва. – Харків: НТУ «ХП», 2021. – 63 с.

Укладачі: С.В. Тимофєєв,
Л.Г. Савченко,
Т.В. Фалалєєва

Рецензент: С.В.Тимофєєва, начальник ВТК ТОВ «КФК «Грін Фарм Косметік»»

Кафедра органічного синтезу і нанотехнологій

ВСТУП

Технологія лікарських препаратів промислового виробництва передбачає вивчення теоретичних основ і практичних питань приготування фармацевтичних препаратів в промислових умовах, використання сучасних технологічних методів і прийомів виготовлення лікарських препаратів, їх стандартизацію, зберігання та відпуск, ознайомлення з обладнанням і апаратурою, які застосовуються на фармацевтичних підприємствах, визначення вибору відповідного виду упаковки, що впливає на стабільність препаратів, вивчення перспектив розвитку виробництва і таке інше.

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 технологічних процесів з використанням сучасних досягнень фармацевтичної галузі у виробництві лікарських препаратів; пошук, вивчення і використання нових допоміжних речовин; вивчення стабільності і встановлення термінів придатності лікарських речовин, препаратів, напівфабрикатів та іншої продукції; вивчення ефективності технологічного процесу.

Лабораторна робота № 1

Класичні методи екстрагування лікарської рослинної сировини

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з класичних методів екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Основні питання, які виносяться для обговорення:

1. Екстракція: визначення, основні характеристики.
2. Класифікація методів екстрагування.
3. Метод мацерації та його особливості.
4. Основні переваги та недоліки класичних методів екстрагування ЛРС.

Метод *мацерації* або *настоювання*, раніше був дуже поширений. Зараз мацерація в її «класичному» варіанті не відповідає вимогам інтенсифікації виробництва і використовується лише в окремих випадках. Подрібнену сировину з розрахованою кількістю екстрагента завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 °С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обумовлені терміни, то настоювання проводять 7 діб. Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають. Відпрацьовану сировину (шрот) промивають невеликою кількістю екстрагента, знову віджимають і додають витяжку — до тієї, що злита раніше, після чого всю витяжку відстоюють і доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Перевага цього способу полягає у його простоті. Вадами виступають неповнота екстракції діючих речовин, надмірна тривалість процесу, високий вміст баластних речовин у витяжках (ВМС, пектини, слизи, білки і т. ін.), трудомісткість (подвійне пресування і промивання шроту). Цей метод малоефективний.

Ремацерація, або *дробна мацерація*. У цьому способі загальну кількість екстрагента ділять на 2-4 частини і послідовно настоюють сировину з першою частиною екстрагента, потім з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час настоювання залежить від властивостей рослинного матеріалу.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагенту. Проводиться в мацераційному баку з перфорованим дном, на яке укладають фільтрувальний матеріал і ЛРС. Екстрагент за допомогою насоса прокачується крізь сировину до досягнення рівноважної концентрації. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів.

Перколяція, тобто проціджування екстрагенту крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в резервуарах різної конструкції, які називають перколяторами-екстракторами. Метод перколяції включає три стадії, які відбуваються послідовно одна за одною: *замочування сировини, настоювання, власне перколяція.*

Реперколяція, тобто *повторна (багаторазова) перколяція,* дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагенту і отримати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. У всіх випадках процес проводять у кількох перколяторах (від 3 до 10), які працюють у взаємозв'язку — так званій батареї перколяторів.

Суть методу **протитечійного екстрагування** полягає у ступінчатому просуванні чистого екстрагенту від більш виснаженої сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений рослинний матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентровану витяжку збирають з екстрактора зі шойно завантаженої сировини.

Циркуляційне екстрагування – метод ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легколеткого екстрагенту. Екстракційна установка працює в замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарату Сокслета. Вона складається із комуніційованих між собою перегінного куба, екстрактора, холодильника-конденсатора, збірника конденсату.

Цей метод характеризується високим виходом БАР і максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагенту, створенням високої різниці концентрацій на межі розділення фаз (оскільки на сировину щоразу подається чистий екстрагент) і скороченням загальної

тривалості екстрагування. До недоліків методу слід віднести тривалий температурний вплив на екстрактивні речовини і значні витрати теплоносія.

Тестові завдання:

1. Який метод класичного екстрагування на сьогоднішній день є малоефективним:
 - а) мацерація;
 - б) перколяція;
 - в) ремацерація;
 - г) реперколяція.
2. Який метод ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легколеткого екстрагента:
 - а) циркуляційне екстрагування;
 - б) протитечійне екстрагування;
 - в) реперколяція з циркуляційним перемішуванням;
 - г) мацерація.

Лабораторні завдання:

1. У журналі для лабораторних робіт складіть порівняльну таблицю з характеристики найбільш використовуваних екстрагентів (вода, етанол, ацетон, етиловий етер, хлороформ, дихлоретан, метиленхлорид, метанол, олії рослинні).
2. У журналі для лабораторних робіт складіть схему реперколяції з розподілом сировини на рівні частини із закінченим циклом.

Лабораторна робота № 2

Інтенсифікація процесу екстрагування лікарської рослинної сировини

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з інтенсифікації процесу екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Основні питання, які виносяться для обговорення:

1. Впровадження сучасних методів екстрагування ЛРС.
2. Вихрова екстракція.
3. Екстрагування за допомогою роторно-пульсаційного апарата (РПА).

4. Екстракція з використанням низькочастотних коливань.
5. Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив.
6. Вплив високочастотного електромагнітного поля.
7. Електроплазмоліз.

В основі новітніх методів інтенсифікування масообміну в системі тверде тіло – рідина, лежить передача системі вібрацій, пульсацій або коливань різних амплітуд, частот та інтенсивностей. До поширених імпульсних методів обробки матеріалів відносять *механічні, гідравлічні, електроімпульсні та магнітоімпульсні методи.*

Метод *вихрової екстракції* заснований на інтенсивному перемішуванні (зі швидкістю 4000-15 000 об/хв), що супроводжується подрібненням сировини міццю швидкохідних пропелерних мішалок, забезпечених гострими лопатями. Розмел сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз внаслідок зменшення розміру часток, збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції всередині і зовні частинок, турбулізації потоків і пульсації рідини. В результаті скорочується тривалість процесу екстрагування до 5-15 хв.

Екстрагування за допомогою роторно-пульсаційного апарата (РПА) засноване на циркуляції оброблюваного середовища при різній кратності твердої і рідкої фаз між статором, забезпеченим патрубками, і ротором із закріпленими на ньому перфорованими циліндрами, що забезпечує виникнення ефективної турбулізації і пульсації потоку і дозволяє поєднати операції екстрагування і диспергування. Останнє в ряді випадків дозволяє виключити попереднє подрібнення сировини і значно скоротити втрати і інтенсифікувати процес екстрагування сировини.

Екстракція з використанням низькочастотних коливань. При механічному способі накладання на дисперсійне середовище коливальних силових полів відбувається прискорення дифузійного механізму масопереносу (оптимально в області досить низьких частот коливань (3-50 Гц) при малих розмірах частинок).

Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив. При електроімпульсному способі інтенсифікації процесу коливального руху екстрагента досягають при високовольтному розряді, що утворюється в результаті акумулювання електричної енергії, а потім її виділення в короткі проміжки часу. Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії. При цьому молекулярний перенос речовини замінюється на конвективний, відбувається часткове руйнування клітинних оболонок.

Переваги цього методу екстрагування – можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировина – екстрагент (1:4), відсутність рушійних металевих частин, зменшення до 10 разів мікробної контамінації оброблюваної сировини.

Вплив високочастотного електромагнітного поля. У промислових умовах сировину і екстрагент, що знаходяться в екстракторі, піддають високочастотній (1,5-20 МГц) або надвисокочастотній обробці, тобто впливу електромагнітного поля. При цьому збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше протікає коагуляція білкових молекул, зростає масоперенос речовин в системі клітина-екстрагент.

Електроплазмоліз – обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти. Електроплазмоліз перспективний при отриманні препаратів із свіжої рослинної і тваринної сировини. Суть методу полягає в руйнівному впливі струму на білково-ліпоїдні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок. Процес проводять у спеціальних пристроях – електроплазмолізаторах, забезпечених рухомими і нерухомими електродами.

Тестові завдання:

1. В якому з перерахованих методів отримання екстрактів відсутні складові елементи інтенсифікації:
 - а) класична мацерація;
 - б) перколяція;

- в) реперколяція з наступним випарюванням;
- г) реперколяція з розподілом сировини;
- д) екстрагування за допомогою ультразвуку.

2. Який метод отримання екстрактів є найшвидшим:

- а) реперколяція з незакінченим циклом;
- б) циркуляційне екстрагування;
- в) вихрова екстракція;
- г) реперколяція за методом Чулкова;
- д) реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини.

3. В якому методі екстрагування передбачено використання високих швидкостей при перемішуванні:

- а) вихрова екстракція;
- б) екстракція з використанням НВЧ-поля;
- в) електродіаліз;
- г) екстракція з використанням високовольтних розрядів;
- д) електроплазмоліз.

4. Одним з факторів, що впливає на швидкість екстрагування є розмір часток матеріалу. Вкажіть апаратуру, яку застосовують для здрібнення ЛРС:

- а) траворізки;
- б) млин ексцельсиор;
- в) вібраційний млин;
- г) дисмембратор;
- д) валки.

5. Який показник лежить в основі більшості способів інтенсифікації процесів екстрагування у промисловому виробництві:

- а) підтримання високої різниці концентрацій БАР в сировині та екстрагенті;
- б) температура екстрагента;
- в) полярність екстрагента;
- г) швидкість руху частинок в сировині;
- д) товщина плівковою мембрани.

Лабораторна робота № 3

Технологія промислового виробництва екстрактів-концентратів з ЛРС

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології промислового виробництва екстрактів-концентратів з лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Основні питання, які виносяться для обговорення:

1. Екстракти-концентрати: визначення, характеристика.
2. Класифікація екстрактів-концентратів.
3. Рідкі екстракти-концентрати: характеристика, технологія виробництва, обладнання.
4. Сухі екстракти-концентрати: характеристика, технологія виробництва, обладнання.

Екстракти-концентрати – це особлива група екстрактів, основне призначення яких полягає в тому, щоб служити вихідним матеріалом для приготування водних витягів – настоїв і відварів в умовах аптечного виробництва.

За консистенцією екстракти-концентрати можуть бути *рідкі* та *сухі*.

Екстракти-концентрати мають наступні **переваги**:

- добре розчиняються у воді з утворенням прозорих розчинів;
- їх впровадження в умовах аптеки прискорює процес приготування фармацевтичних препаратів (настоїв і відварів);
- їх застосування сприяє підвищенню якості приготованих настоїв і відварів, тому що вони є стандартизованими;
- стійкі й зручні при зберіганні та транспортуванні;
- їх застосування звільняє від необхідності зберігання лікарської рослинної сировини.

Однак, поряд з певними перевагами, застосування екстрактів-концентратів має і **негативні сторони**:

- сухі екстракти-концентрати гігроскопічні, при зберіганні схильні до відволожування, що призводить до порушення точності дозування і важкоговідважування;
- настої, виготовлені з екстрактів-концентратів і безпосередньо з рослинної сировини, часто мають зовнішні відмінності за інтенсивністю забарвлення та ступенем прозорості, особливо настої з кореню алтеї та екстракту-концентрату алтеї сухого (1:1).

Рідкі екстракти-концентрати готують традиційно у співвідношенні 1:2, тобто при приготуванні з них настоїв або відварів замість прописаної за рецептом кількості лікарської сировини беруть подвійну (за масою) кількість екстракту-концентрату, яку розбавляють відповідною кількістю води.

В якості екстрагентів при отриманні екстрактів-концентратів використовують розчини спирту низьких концентрацій (20-40 %), щоб за складом екстрагованих речовин наблизити ці витяги до аптечних водних витягів. Як метод екстрагування найчастіше застосовують реперколяцію.

Сухі екстракти-концентрати отримують упарюванням рідких екстрактів і введенням до їх складу наповнювачів: молочного цукру, декстрину або їх суміші у співвідношенні 1:1 або 1:2, тому при приготуванні настоїв і відварів із сухих концентратів замість прописаної кількості сировини беруть рівну або подвійну (за масою) кількість екстракту-концентрату і розчиняють його у відповідному об'ємі води.

Екстрагування сировини проводиться методом швидкоплинної реперколяції; сушка – у вакуум-вальцьових сушарках. Наповнювачі (декстрин, молочний цукор або їх суміші) вводять під час помолу висушеного продукту.

Екстракти контролюють за наступними показниками: опис, якісне і кількісне визначення діючих речовин, вміст екстрагенту (спирту), вологовміст, вміст важких металів, мікробіологічна чистота.

Тестові завдання:

1. Фармацевтичне підприємство виготовляє екстракт-концентрат сухий, у якому вміст діючих речовин перевищує норму. Які речовини використовуються для розведення екстракту?

- А. Пектин, глюкоза.
- Б. Спирт етиловий.
- В. Цукор молочний, глюкоза.
- Г. Вода очищена.
- Д. Цукор, натрій хлорид.

2. Фітохімічний цех підприємства виготовляє екстракційні препарати. У якому співвідношенні готують рідкі екстракти-концентрати?

- А. 1:1.
- Б. 1:2.
- В. 1:5.
- Г. 1:10.
- Д. 1:20.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляють екстракти-концентрати.

Вкажіть, в якому співвідношенні готують сухі екстракти-концентрати:

- а) 1:1;
- б) 1:2;
- в) 1:5;
- г) 1:10;
- д) 1:1000.

4. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють екстракційні препарати.

Вкажіть, з якою метою застосовують екстракти-концентрати:

- а) для швидкого приготування настоїв і відварів в аптечній практиці;
- б) як готові лікарські засоби;
- в) для приготування настоянок;
- г) для приготування густих екстрактів;
- д) для приготування сухих екстрактів.

5. Для отримання екстрактів-концентратів використовують в якості екстрагенту:

- а) спирт етиловий;
- б) воду очищену;
- в) спирт етиловий 95 %;
- г) етиловий етер;
- д) хлороформну воду.

Лабораторна робота № 4

Технологія промислового виробництва новогаленових препаратів

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з технології промислового виробництва новогаленових препаратів, раціонального підбору обладнання, складання технологічної блок-схеми виробництва, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту.

Основні питання, які виносяться для обговорення:

1. Новогаленові препарати (НГП): визначення, основні характеристики.
2. Чим відрізняються галенові препарати від новогаленових? Приклади галенових препаратів.
3. Методи очищення, які використовуються у виробництві новогаленових препаратів.
4. Сутність методу діалізу, електродіалізу, висолювання, спиртоочищення.
5. Рідинна екстракція як метод очищення.
6. Стадії виробництва новогаленових препаратів.

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), **новогаленові або максимально очищені препарати** (МОП) – це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

Виробництво новогаленових препаратів характеризується різко вираженим індивідуальним підходом, обумовленим характером вихідної

лікарської рослинної сировини, властивостями діючих та супутніх речовин, характером отриманого препарату. Тому технологічна схема їх отримання, в найзагальніших рисах, є такою: екстрагування рослинної сировини, очищення витягу, випаровування, сушіння, стандартизація, отримання лікарських форм.

Із методів екстрагування МОП часто застосовують протиплинну екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткі екстрагенти). Разом з найчастіше вживаними екстрагентами (етанол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим метиленом і ін.

Очищення витягів від баластних речовин проводиться щадними методами, до яких відносяться *денатурація, висолювання, спиртоочищення, діаліз та електродіаліз, сорбція, рідинна екстракція, зміна розчинника, хроматографія* і ін.

Тестові завдання:

1. При виробництві максимально-очищених препаратів використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висолювання.

А. Дія насичених розчинів сильних електролітів.

Б. Діаліз.

В. Нагрівання.

Г. Дія УФ-опромінення.

Д. Ультразвукова обробка.

2. При виробництві максимально-очищених препаратів використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:

А. Процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.

Б. Процес дії на витяг нагрівання.

В. Процес дії електролітів.

Г. Діаліз.

Д. Процес дії ультразвука.

3. Фітохімічний цех підприємства виготовляє максимально-очищені препарати. При цьому використовуються специфічні методи очищення витягів. На чому заснований метод діалізу?

А. На властивості молекул біополімерів не проходити через напівпроникні мембрани.

Б. На витяганні речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.

В. На дії на витяг нагрівання.

Г. На дії електроліту.

Д. На процесі поглинання газів.

4. При очищенні новогаленових препаратів одним з методів є висолювання. В чому полягає механізм цього методу?

А. Дегідратації молекул біополімерів.

Б. Дифузійному процесі витягання речовин.

В. Утворенні соляних форм іонів.

Г. В затриманні біополімерів напівпроникною мембраною.

Д. поглинанні розчинних солей сорбентами.

5. Назвіть найбільш вагомий ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

а) можливість парентерального введення препаратів;

б) вміст суми діючих речовин;

в) використання для екстрагування водних розчинів етанолу;

г) використання адсорбційних методів очищення;

д) використання протитечійного екстрагування.

Лабораторна робота № 5

Технологія промислового виробництва порошків

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з основних технологічних операцій промислового виробництва порошків, раціонального підбору відповідного обладнання.

Основні питання, які виносяться для обговорення:

1. Порошки, як лікарська форма: визначення, класифікація, переваги та недоліки.
2. Подрібнення: вимоги, класифікація, обладнання, контроль якості.
3. Просіювання. Види та принцип роботи промислових сит.
4. Змішування. Технологічні характеристики, обладнання.
5. Фасування та пакування. Принцип вибору паковальних матеріалів та виду пакування.
6. Стандартизація порошків як лікарської форми.

Порошки для внутрішнього і зовнішнього застосування – це лікарська форма, яка складається з твердих окремих *сипких частинок різного ступеня здрібненості*. Вони містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами або без них. За необхідності до них додають барвники та ароматизатори, що дозволені до медичного застосування. Порошки випускають в *одnodозових* (пакети або стіки з фольги, спеціальних видів паперу або поліетиленцелюлозної плівки) і *багатодозових контейнерах* (банки з темного скла, пластикові флакони з просівними кришками, пакування з механічним розпилювачем, контейнери під тиском, поліетиленові або багат шарові паперові пакети), причому дозування з багатодозового контейнера здійснюють за допомогою спеціальної ложки, а при використанні одnodозових контейнерів кожна доза є заздалегідь відваженою.

Шипучі порошки – одно- або багатодозові порошки, які містять кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагують у присутності води з виділенням вуглекислого газу. Призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

Процес промислового виробництва порошків як лікарської форми складається з декількох стадій та операцій: *подрібнювання, просіювання, зважування, змішування, контролю якості, фасування, маркування та пакування.*

Здрібнювання матеріалу проводиться за допомогою спеціальних подрібнювальних машин (дробарок та млинів), які можуть класифікуватись: *за призначенням* (машини попереднього і остаточного подрібнення), *способом подрібнення* (різальні машини (траворізки, коренерізки), *чавильні та розтиральні машини* (валки, бігуни, жорна), *ударно-відцентрові млини* (молоткові, хрестобійні, дезінтегратор, дисмембратор), *ударно-розтиральні млини* (кульові й стрижневі), *машини надтонкого подрібнення* (вібромлини, колоїдні і струменеві млини)), *ступенем здрібненості матеріалу* (дробарки великого, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдного подрібнення), *характером робочого інструменту* (машини дискові, кульові, ножові, роторні тощо).

Просіювання подрібненого матеріалу проводять за допомогою *ситових механізмів різної конструкції: обертові, хитні і вібраційні.* За конструкцією вібропристрою розрізняють *три види вібраційних грохотів: електромагнітні, гіроційні та інерційні.*

Змішування порошкоподібних продуктів здійснюють у спеціальних змішувачах, які класифікують: *за характером процесу змішування* (конвективного або дифузійного), *конструктивною ознакою* (барабанні змішувачі з обертотвим корпусом і обертотвими лопатями), *способом дії на суміш* (гравітаційні, відцентрові), *характером перебігу процесу змішування* (періодичний або безперервний) та іншими ознаками.

Якісною характеристикою процесу змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача. *На процес змішування впливають такі фактори: поверхневі сили* (електростатичні, молекулярні, ван-дер-ваальсові), *форма і величина частинок та їх щільність.* Час змішування простих і складних порошків в сухому стані становить від 3 до 12 хв., а при

зволоженні стані — від 5 до 20 хв. Основний принцип змішування: до більшої кількості додають меншу, щоб уникнути втрати малих кількостей речовин. Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять до складу порошку приблизно в рівних кількостях, з частинками однакових розмірів, близькими за густиною. Усі компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Якщо при зазначених рівних умовах питома маса порошоків, що змішуються, різна, тоді тривалість перемішування збільшується. Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйної або сильнодіючої речовини або олії ефірні, то їх спочатку необхідно ретельно змішати з одним з інгредієнтів або з індиферентною порошкоподібною речовиною. У деяких випадках речовини, що входять до складу суміші в невеликих кількостях, краще розчинити в невеликій кількості розчинника.

Фасування порошоків здійснюється за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів, що працюють за принципом дозування за об'ємом.

Стандартизацію порошоків проводять за тестами, відповідно до методик ДФУ. Порошки для внутрішнього застосування додатково випробовують на розчинність, визначають масу багатодозового контейнера і однорідність маси доз, які виймаються з багатодозових контейнерів.

Тестові завдання:

1. На фармацевтичних підприємствах при виробництві порошоків використовують операцію подрібнення лікарських речовин. Які машини використовують для тонкого подрібнення речовини:

- а) барабанні млини, вібраційні млини;
- б) дісмебратори;
- в) траво- і коренерізки;
- г) валкові подрібнювачі;
- д) дезінтегратори.

2. На фармацевтичному підприємстві випускають порошки. Вкажіть апаратуру, яку застосовують для фасування порошоків:

- а) шнекові та вакуумні дозатори;
- б) дезінтегратори;
- в) дисмембратори;
- г) шнекові та поршневі дозувальні машини;
- д) тубонаповнюючі дозувальні машини.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляють дитячу присипку. Вкажіть склад присипки:

- а) 1 ч. цинку оксиду, 1 ч. крохмалю, 8 ч. тальку;
- б) 2 ч. крохмалю, 8 ч. тальку;
- в) 1 ч. цинку оксиду, 3 ч. крохмалю, 6 ч. тальку;
- г) 1 ч. цинку оксиду, 5 ч. крохмалю, 4 ч. тальку;
- д) 3 ч. цинку оксиду, 3 ч. крохмалю, 4 ч. тальку.

Лабораторна робота № 6

Фізико-хімічні і технологічні властивості порошкоподібних діючих речовин

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.

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 відсів 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 $3 \pm 0,2$ 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 і записують насипний об'єм до усадки (V_0) з точністю до найближчої мітки. Встановлюють амплітуду коливань (35-40 мм) за допомогою регулювального гвинта і після відмітки за шкалою фіксують положення контргайкою. Частоту коливань встановлюють за допомогою трансформатора в межах 100-120 кол/хв по лічильнику.

Залежно від насипної густини (ρ_n) розрізняють порошки наступним чином:

$\rho_n > 2000$ кг/м³ – дуже важкі,

$1100 < \rho_n < 2000$ кг/м³ – важкі,

$1100 > \rho_n > 600$ кг/м³ – середні,

$\rho_n < 600$ кг/м³ – 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 досліду, 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 см², (10^{-4} м²);

$S_{\text{бок}}$ – площа бічної поверхні таблетки (2prh), м².

Лабораторна робота № 7

Використання сучасних допоміжних речовин у виробництві таблеток

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з використання сучасних допоміжних речовин у виробництві таблеток.

Основні питання, що виносяться для обговорення:

1. Роль допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм.
2. Наповнювачі. Асортимент, властивості та застосування.
3. Сучасні зв'язуючі речовини при виробництві таблеток.
4. Види і застосування коригуючих речовин при виробництві таблеток.
5. Сучасні суспензійні покриття для таблеток.

Допоміжні речовини, що входять до складу будь-якої лікарської форми, суттєво впливають на якість готового лікарського препарату. Залежно від свого призначення усі допоміжні речовини можна розділити на декілька самостійних груп. Однак такий розподіл є умовним, оскільки деякі з цих речовин одночасно виконують кілька функцій, і відповідно, відносяться до різних груп.

Наповнювачі застосовуються для забезпечення необхідної маси таблеток при малих дозах лікарських речовин. У випадку прямого пресування суміші вони можуть також покращувати ковзкі властивості компонентів. З цією метою, крім різних марок лактози, глюкози, кальцію гідрофосфату, сорбіту та крохмалю широко використовується мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). МКЦ завдяки хімічній чистоті і низькому вологовмісту забезпечує отримання таблеток, які характеризуються високою хімічною стійкістю і однорідністю забарвлення. Мікрокристалічна целюлоза випускається під торговою маркою Avicel® PH. У виробництві таблеток використовується кілька сортів мікрокристалічної целюлози марки Avicel.

У складі таблеток використовується полівінілпіролідон (ПВП) як **зв'язуюча речовина**. У ряді європейських фармакопей він має назви "Повідон" / "полівідон" (розчинний у воді) і "кросповідон" / "Сополівідон" (не розчинний у воді).

З метою поліпшення смаку, кольору і запаху таблеток до їх складу додають **коригуючі речовини**, які мають велике значення особливо в дитячій медичній практиці.

Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, а також для позначення терапевтичної групи лікарських речовин, наприклад снодійних, отруйних. Крім того, деякі барвники є стабілізаторами світлочутливих лікарських речовин.

Барвники, дозволені до застосування у фармацевтичній технології, класифікуються на групи:

- мінеральні пігменти (титану діоксид – білий пігмент, залізо оксид), які використовуються у вигляді тонкоподрібнених порошоків;

- барвники природного походження (хлорофіл, каротиноїди), хоча вони мають такі недоліки: низька забарвлююча здатність; невисока стійкість до впливу променів світла, окислювачів, відновників, зміни рН та температурних змін;
- синтетичні барвники: індиго (синього кольору), тартразин (жовтий), кислотний червоний 2С, тропеолін, еозин. Іноді застосовують суміш індиго і тартразину, яка має зелений колір.

Покриття таблеток оболонками забезпечує не тільки захисну, але і багато інших функцій. До складу дисперсних покриттів зазвичай входять полімер, барвник і/або пігмент, ковзкі речовини. У таблетковому виробництві широко використовується покриття *Opadry II*. До його складу входять як плівкоутворювач – гідроксипропілметилцелюлоза, як пластифікатор – поліетиленгліколь, що надає крім пластичності блиск таблетці, триацетин (також зменшує утворення піни в процесі приготування суспензії), пігменти – двоокис титану, а також полісахариди: лактоза, мальтодекстрин, полідекстроза. *Перевагами використання Opadry II* перед традиційними плівкоутворювачами є – швидкість виготовлення суспензії і легкість її нанесення, а також відсутність у складі покриття консервантів і відходів у вигляді нерозчинних осадів.

Тестові завдання:

1. Для забезпечення необхідної маси таблеток застосовуються різні наповнювачі. Оберіть той що використовується найчастіше:
 - а) МКЦ;
 - б) глюкоза;
 - в) кальцію гідрофосфат;
 - г) сорбіт;
 - д) всі перераховані.
2. До синтетичних барвників природного походження відносяться:
 - а) каротиноїди;
 - б) заліза оксид;
 - в) титану діоксид;
 - г) індиго;

д) еозин.

3. Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, для стабілізації світлочутливих лікарських речовин, а також для:

- а) позначення терапевтичної групи;
- б) поліпшення технологічних властивостей;
- в) надання лікувальної дії;
- г) корекції смаку і запаху;
- д) поліпшення сили зчеплення часток.

4. З усіх існуючих нині видів покриттів найбільш вживаними є покриття:

- а) плівкові;
- б) дражовані;
- в) пресовані;
- г) шлунково розчинні;
- д) всі перераховані варіанти.

Лабораторна робота № 8

Виготовлення 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 сульфадимезина, 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.

Лабораторна робота:

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 °С протягом 30 хв., після чого пресують на таблетковому пресі.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з ДФУ.

Одержані таблетки пакують та маркують.

Лабораторна робота № 9

Модульний контроль № 1

Мета: контроль теоретичних знань та практичних навичок за пройденими темами з методів екстрагування лікарської рослинної сировини та їх інтенсифікації; з технології промислового виробництва екстрактів-концентратів з ЛРС та новогаленових препаратів; твердих лікарських форм у вигляді порошків та таблеток з використанням методу прямого пресування.

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 технологічних методів виготовлення перерахованих лікарських форм промислового виробництва.

Лабораторна робота № 10

Технологія виробництва 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 дражирувальному 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

$$150 \text{ мл} - x \quad x = 10,5 \text{ г (крохмалу картопляного)}$$

На одну таблетку: $10,5 : 120 = 0,0875 \text{ г}$

Для таблетки масою 0,58 г це складає:

$$0,58 - 100$$

$$0,0875 - x \quad x = 15,08 \%$$

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

$$0,3 \text{ г} - 100 \%$$

$$(0,33 - 0,3) - x \quad x = 10\%$$

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

$$150,0 - 100 \%$$

$$y - 10 \% \quad y = 15,0 \text{ г}$$

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

$$(150 \text{ г} + 15 \text{ г}) - 100 \%$$

$$x - 3\% \quad x = 4,95 \text{ г}$$

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

$$(150 \text{ г} + 15 \text{ г}) - 100\%$$

$$y - 1\% \quad y = 1,65 \text{ г}$$

5) Кількість крохмалю знаходять за різницею:

$$15 \text{ г} - (4,95 \text{ г} + 1,65 \text{ г}) = 8,4 \text{ г}$$

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 $K_{\text{випр.}}$, 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 № 11

Технологічні аспекти покриття таблеток оболонками плівковими, дражжованими та пресованими

Мета: засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з нанесення дражжованих, 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) дражжовані;
- 2) плівкові;
- 3) пресовані.

Найпоширенішим стало цукрове покриття методом *нашарування (дражжування)*. У вітчизняній фармацевтичній промисловості цукрове дражжування 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

титану діоксиду – 2,00

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, NH₄АФЦ, 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.

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 порошоків 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

Кислотний червоний 2С 0,025

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 гляncувальної суміші.

Приготування гляncувальної суміші

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

Нанесення гляncувальної суміші

Після нанесення останньої порції суспензії таблетки перемішують у котлі без сушіння. Приготовлену гляncувальну 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 № 12

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 ± 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 °С до 39 °С підтримують за допомогою підхожого пристрою.

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» 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 стиранисть 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?

Приклади розв'язання

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

Розрахуємо процент стиранисті: $10,0 - 9,8 = 0,2$ 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 № 13

Вимоги до технології виробництва препаратів для парентерального застосування

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..
3. 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, **флакон** – 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 рН); 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?

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 м³ 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 м³ міститься 960 мікроорганізмів, знаходимо їх кількість в 1 м³: $960 : 37,5 = 25,6$

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:

$$200 - 3 = 197 \text{ амп.}$$

2) У відсотках від контрольованої партії це склало:

$$200 \text{ амп.} - 100\%$$

$$197 \text{ амп.} - x \quad x = 98,5\%$$

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 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 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°C .

Марки скла	Перепад температур, $^\circ\text{C}$
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°C 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°C 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 № 14

Технологія 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 багатостадійний 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?

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:

$$1 \text{ г} - 0,33 \text{ мл}$$

$$20 \text{ г} - x \quad x = 6,60 \text{ мл}$$

$$\text{Об'єм води для ін'єкцій: } 200 - 6,60 = 193,4 \text{ мл.}$$

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:

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

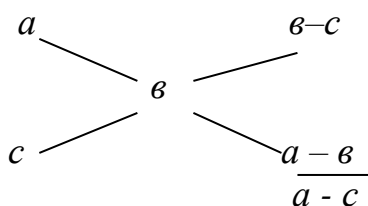
Робочий пропис:

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).

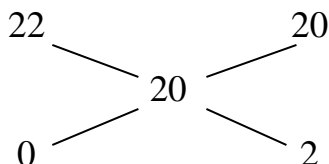
1) Правила змішування дають можливість розрахувати, в яких співвідношеннях слід взяти розчини, щоб отримати розчин потрібної концентрації, а також визначити кількість міцного розчинника або розріджувача, необхідну для отримання розчину необхідної концентрації:



де: a – концентрація міцного розчину;

c – концентрація слабкого розчину;

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



$$20 - 2$$

$$500 - x \quad x = 50 \text{ мл}$$

2) Розрахунок кількості води можна провести за формулою:

$$X = \frac{V(c-b)}{b}$$

$$X = \frac{500 \cdot (22 - 20)}{20} = 50 \text{ мл}$$

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

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	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. рН 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 °С.

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 рН, 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 кожную ампулу наносять напис, на якому вказують назву розчину, його концентрацію і об'єм. Пакують в коробки, на які наклеюють етикетки.

Лабораторна робота № 15

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, рН

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?

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:

$$5000 \cdot 1,073 = 5365 \text{ г}$$

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.'екцій - 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;

ρ – 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.

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 безводного, 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 X вид., с. 7.

Маркування та пакування. На кожну 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 № 16

Модульний контроль № 2

Мета: контроль теоретичних знань та практичних навичок за пройденими темами по технології промислового виробництва препаратів для парентерального застосування.

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 парентеральних лікарських форм промислового виробництва, розрахункові завдання з перевірки засвоєння технологічних методів виготовлення та контролю якості.

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. фармац. навч. закл. і фармац. 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. Класичні методи екстрагування лікарської рослинної сировини.....	4
Лабораторна робота № 2. Інтенсифікація процесу екстрагування лікарської рослинної сировини.....	6
Лабораторна робота № 3. Технологія промислового виробництва екстрактів-концентратів з ЛРС.....	10
Лабораторна робота № 4. Технологія промислового виробництва новогаленових препаратів.....	13
Лабораторна робота № 5. Технологія промислового виробництва порошків.....	16
Лабораторна робота № 6. Фізико-хімічні і технологічні властивості порошкоподібних діючих речовин.....	19
Лабораторна робота № 7. Використання сучасних допоміжних речовин у виробництві таблеток.....	24
Лабораторна робота № 8. Виготовлення таблеток з використанням методу прямого пресування.....	27
Лабораторна робота № 9. Модульний контроль № 1.....	30
Лабораторна робота № 10. Технологія виробництва таблеток з використанням грануляції.....	30
Лабораторна робота № 11. Технологічні аспекти покриття таблеток оболонками плівковими, дражжованими та пресованими.....	34
Лабораторна робота № 12. Контроль якості таблетованих лікарських препаратів.....	39
Лабораторна робота № 13. Вимоги до технології виробництва препаратів для парентерального застосування.....	43
Лабораторна робота № 14. Технологія приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації.....	47

Лабораторна робота № 15. Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами.....	53
Лабораторна робота № 16. Модульний контроль № 2.....	58
Список літератури.....	59

Навчальне видання

Методичні вказівки

до лабораторних занять з дисципліни

«Технологія лікарських препаратів промислового виробництва»

для студентів спеціальності

226 «Фармація, промислова фармація»

Укладачі:

ТИМОФЕЄВ Сергій Вікторович

САВЧЕНКО Людмила Григорівна

ФАЛАЛЄЄВА Тетяна Василівна

Відповідальний за випуск (завідувач кафедри) Валерія АНАН'ЄВА