

Технология фитопрепаратов

Словарь терминов

- Настойки
- Экстракты
- Экстракты жидкие
- Экстракты густые и сухие
- Экстракты масляные
- Максимально очищенные препараты
- Препараты индивидуальных веществ

Контрольные вопросы к занятию

1. Государственное нормирование и организация производства лекарственных препаратов. Лицензирование. Общие принципы организации производства лекарственных средств в условиях крупных, малых предприятий. Основные термины и понятия. Законодательные основы нормирования производства лекарственных препаратов.

2. Стандарт GMP, фармакопейные статьи, технологические регламенты, приказы Минздрава России, методические указания, другая нормативная документация, источники информации.

3. Химико-фармацевтическое производственное предприятие. Структура фармацевтических предприятий. Технологический процесс и его компоненты. Стадии и операции технологического процесса. Производственный регламент как основной технологический документ.

4. Настойки. Определение. Характеристика. Номенклатура. Технологическая схема получения настоек. Методы экстрагирования и очистки извлечений. Стандартизация настоек: определение концентрации этанола, содержания действующих и экстрактивных веществ и др.

- Экстракты. Определение. Характеристика. Классификации.
- Экстракты жидкие. Технологическая схема получения жидких экстрактов. Способы экстрагирования и очистки извлечений. Стандартизация жидких экстрактов: определение концентрации этанола, содержания действующих, экстрактивных веществ и др.
- Экстракты густые и сухие. Экстрагенты. Технологические схемы получения густых и сухих экстрактов. Методы получения водных извлечений (бисмацерация, перколяция для экстрактов, мацерация с циркуляцией), спиртовых извлечений (противоток, реперколяция), извлечений, полученных с использованием органических растворителей (циркуляционная экстракция). Очистка водных, спиртовых извлечений. Концентрирование и сушка извлечений.

Стандартизация густых и сухих экстрактов.

- Экстракты масляные. Технологическая схема получения. Очистка извлечений. Стандартизация масляных экстрактов.

14 Фармацевтическая технология

- Максимально очищенные препараты. Определение. Общая технологическая схема получения максимально очищенных препаратов. Способы получения извлечений. Методы очистки. Лекарственные формы и стандартизация максимально очищенных препаратов. Хранение.
- Препараты индивидуальных веществ. Определение. Характеристика. Свойства. Общая технологическая схема получения препаратов индивидуальных веществ. Способы выделения, очистки и разделения суммы индивидуальных веществ. Лекарственные формы и стандартизация.

Информационный материал

Препараты, получаемые из растений, классифицируют:

- **по степени переработки сырья:**

- полученные на основе высушенного измельченного сырья (сборы, брикеты);
- представляющие собой отдельные фракции сырья (растительные масла, соки);
- полученные путем экстракции из высушенного или свежего растительного сырья, а также из культур тканей растений.

- **по способу и месту приготовления:**

- предназначенные для приготовления лекарственных средств в домашних условиях:
 - ✧ сборы;
 - ✧ брикеты;
- изготавливаемые *ex tempore* в аптеке:
 - ✧ настои;
 - ✧ отвары;
- промышленного производства:
 - ✧ галеновые;
 - ✧ максимально очищенные;
 - ✧ индивидуальные вещества;
 - ✧ растительные масла;
 - ✧ соки.

Виды сырья. Подготовка растительного сырья

Для получения фитопрепаратов в настоящее время используют высушенное растительное сырье, реже — свежее сырье и культуру тканей лекарственных растений.

Растительное сырье заготавливают в соответствии с общими правилами: надземную часть наиболее часто собирают в период цветения,

подземные части — чаще осенью, когда в них накапливается большая масса, иногда весной. Цветки собирают в начале цветения, плоды — зрелыми, кору — весной, в период сокодвижения, почки — ранней весной. Собранное сырье сортируют, отделяя от примесей, и далее сушат, реже перерабатывают свежим. Сушку проводят щадящими методами при температуре не выше 90 °С, чаще при 50–60 °С (эфиромасличное сырье — при 25–30 °С). Остаточная влага в сырье не должна превышать 10–15%. Качество растительного сырья определяется нормирующими документами. Для измельчения растительного сырья используют:

- ножевые мельницы;
- траво- и корнерезки;
- эксцельсиоры;
- валки;
- дезинтеграторы.

На выбор измельчающего оборудования влияют гистологическая структура, влажность сырья.

Клетки свежего сырья находятся в состоянии тургора, клеточная мембрана полупроницаемая, что делает извлечение веществ из них практически невозможным. В связи с этим перед экстракцией свежее сырье тщательно измельчают вплоть до истирания (например, на валках) либо замораживают (для разрушения клеточных мембран кристаллами льда). В последние годы для получения ряда фитопрепаратов в качестве сырья используют культуру органов, тканей и клеток растений, выращенных на питательных средах. Это позволяет устранить дефицит редких видов растительного сырья и бесперебойно обеспечивать сырьем фармацевтическое производство.

Действующие вещества — соединения, оказывающие специфическое терапевтическое действие на организм человека. К ним относятся различные группы гликозидов и алкалоидов, витамины, кумарины, хромоны, эфирные масла, фенолы и другие группы веществ.

Сопутствующие вещества — соединения, близкие к действующим веществам по физико-химическим свойствам, в частности, по растворимости в определенных экстрагентах. В отличие от действующих веществ, сопутствующие не оказывают специфического

терапевтического действия на организм. Они могут потенцировать действие лекарственных веществ, ускорять или замедлять всасывание действующих веществ или быть безвредными.

Балластные вещества — соединения, оказывающие нежелательное действие на организм человека. Влияют на стабильность лекарственных

ных веществ или затрудняют проведение технологического процесса, могут разлагаться при хранении и вызывать образование осадков.

Технология получения экстракционных препаратов

- **Стадия экстракции** — основная технологическая стадия получения суммарных (галеновых), максимально очищенных препаратов и препаратов индивидуальных соединений, в результате которой получают извлечение, содержащее сумму экстрактивных веществ.
- **Очистка** — второй этап. В зависимости от методов и степени очистки различают:
 - препараты минимальной степени очистки (суммарные или галеновые), они содержат сумму действующих и сопутствующих веществ, освобожденную от балластных веществ;
 - максимально очищенные препараты (новогаленовые), содержащие сумму действующих веществ, максимально освобожденную от сопутствующих;
 - препараты индивидуальных соединений, содержащие одно или несколько действующих веществ растений.

2.1. СУММАРНЫЕ(ГАЛЕНОВЫЕ)ФИТОПРЕПАРАТЫ

Информационный материал

Экстракционные препараты наименьшей степени очистки (галеновые):

- настои;
- отвары;
- настойки (в том числе гомеопатические матричные);
- экстракты;
- препараты из свежего сырья.

Суммарные препараты:

- содержат сумму экстрактивных веществ, в том числе:
 - действующие (оказывают лечебное действие);
 - сопутствующие вещества (близкие к действующим веществам по растворимости и не оказывающие нежелательного действия на

организм);

- освобождены в минимальной степени от балластных веществ (смолы, дубильные и др.);
- оказывают мягкое действие, обусловленное всем комплексом соединений, входящих в их состав.

Виды суммарных (галеновых) препаратов представлены на рис. 2.1.

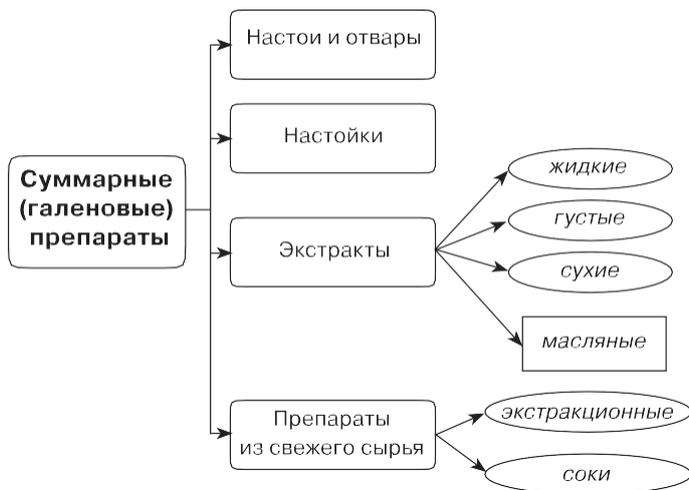


Рис. 2.1. Виды суммарных (галеновых) фитопрепаратов промышленного производства

Настойки (*Tincturae*)

Настойки (ОФС.1.4.1.0019.15) — жидкая лекарственная форма, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежего), а также из сырья животного происхождения без нагревания и удаления экстрагента.

Настойки подразделяют:

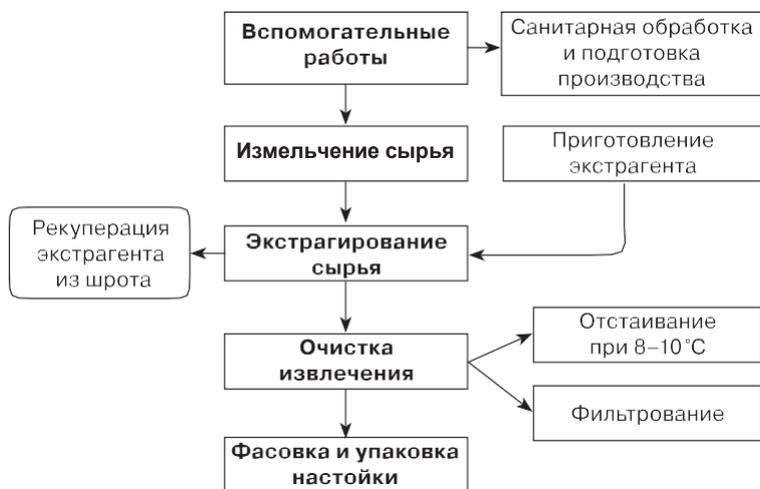
- на простые, изготовленные на основе одного вида лекарственного растительного сырья;
- сложные (комплексные) — из смеси нескольких видов лекарственного сырья.

Из сухого стандартного растительного сырья, содержащего несильнодействующие вещества, настойки получают при соотношении сырья и готового продукта (масса/объем) 1:5, а из сырья, содержащего сильнодействующие вещества, — 1:10.

Большинство настоек получают, используя в качестве экстрагента 70% этанол, реже — 40% этанол (настойки барбариса, зверобоя, лапчатки и др.) и крайне редко — этанол других концентраций: 90% (настойки мяты,

стручкового перца), 95% (настойка лимонника) и др.

Настойки широко применяют в лечебной практике как самостоятельные препараты для внутреннего и наружного применения, в соче-



18
технология

Фармацевтическая

Рис. 2.2. Технологические этапы получения настоек

тании с другими настойками, а также в составе микстур, капель, мазей, пластырей. Схема производства настоек представлена на рис. 2.2.

Для экстрагирования лекарственного растительного сырья при получении настоек используют методы дробной мацерации и перколяции, очистку извлечения проводят фильтрованием после отстаивания на холоде (при температуре 8–10 °С).

Приготовление экстрагента

Количество крепкого этанола и воды, необходимые для приготовления экстрагента заданной концентрации, рассчитывают с учетом явления контракции. Для расчетов используют таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах Комитета стандартов, мер и измерительных приборов (табл. ГОСТ):

Таблица I. Плотность водно-спиртового раствора в зависимости от температуры и относительного содержания спирта (по массе)

Таблица II. Плотность водно-спиртового раствора в зависимости от

температуры и относительного содержания спирта (по объему) при температуре 20 °С

Таблица III. Относительное содержание спирта (по объему) в зависимости от показания стеклянного спиртомера и температуры раствора

Таблица IV. Относительное содержание спирта (по объему) в зависимости от показания металлического спиртомера и температуры раствора

Таблица V. Множители для определения объема этилового спирта при 20 °С, содержащегося в данном объеме водно-спиртового раствора, в зависимости от температуры

Таблица VI. Объем спирта при 20 °С, содержащегося в 1 кг водно-спиртового раствора в зависимости от содержания спирта в растворе [в процентах (по объему) при температуре 20 °С]

Метод дробной мацерации.

Расчитанное количество измельченного растительного сырья (3) равномерно укладывают в перколятор (рис. 2.3) на фильтр (4) из полотна, марли или ваты, каждую порцию слегка утрамбовывают деревянной палочкой. Уложенный материал прикрывают тонким слоем ваты, или кусочком фильтровальной бумаги, или небольшой марлевой салфеткой, сложенной вчетверо. Сверху помещают груз (например, кусочки фарфора, речную гальку) (2), чтобы растительное сырье не всплывало.

Перколятор с растительным сырьем укрепляют на штативе. Под перколятор помещают чистую сухую склянку-приемник с этикеткой, содержащей наименование приготавливаемого препарата, фамилию и группу студента. Экстракт в перколятор можно подавать сверху или снизу, через сливной кран (5).

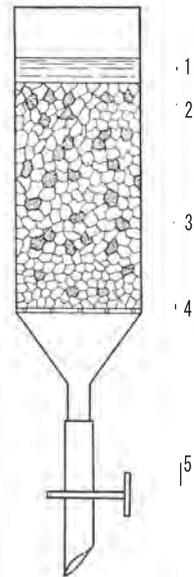


Рис. 2.3. Устройство перколятора: 1 — «зеркало» экстрагента; 2 — груз, препятствующий всплыванию сырья; 3 — сырье; 4 — фильтр; 5 — сливной кран

При наполнении сверху экстрагент в перколятор подают с такой скоростью, чтобы поверх материала сразу образовалось «зеркало» (1), т.е. неисчезающий постоянный слой жидкости. Далее прибавляют экстрагент так, чтобы он впитывался в материал сплошной массой, вытесняя воздух через открытый кран перколятора. «Зеркало» жидкости не должно исчезать (впитываться), иначе в растительный материал

немедленно попадет воздух, препятствующий процессу экстракции. Когда экстрагент начнет вытекать из крана, его закрывают, вытекшую жидкость подают снова на сырье в перколятор и наливают еще столько экстрагента, чтобы над растительным материалом был слой жидкости высотой 10–20 мм.

При наполнении снизу стеклянную воронку соединяют с длинным резиновым шлангом, второй конец которого соединен с нижним краном перколятора. Опустив воронку ниже перколятора, заполняют ее экстрагентом. Медленно поднимая воронку, вытесняют воздух из шланга и заставляют растворитель переливаться сплошным слоем в загруженный перколятор. Одновременно следует внимательно следить за своевременным прибавлением экстрагента в воронку. После вытеснения воздуха из перколятора и образования «зеркала» кран закрывают и воронку со шлангом отсоединяют.

Перколятор закрывают куском туго натянутого, смоченного водой пергаменты и оставляют на мацерационную паузу, которая длится 24–48 ч. По истечении мацерационной паузы открывают кран и сливают первую порцию извлечения в количестве 1/4 объема готового продукта.

Оставшийся экстрагент подают на сырье до образования «зеркала».

Через 1–1,5 ч извлечение снова сливают в таком же количестве, как в первый раз. В течение рабочего дня через равные промежутки времени производят всего четыре слива. Все порции извлечения объединяют.

Метод перколяции (от лат. *percolare* — обесцвечивать). Рассчитанное количество растительного сырья помещают в фарфоровую выпарительную чашку и смачивают равным количеством экстрагента, хорошо перемешивают и уминают пестиком. При этом растительный материал должен сохранить сыпучесть и не содержать излишка экстрагента. Смоченный материал плотно закрывают и оставляют для набухания при комнатной температуре на 2–4 ч, изредка перемешивая. В учебных целях время набухания можно сократить. Набухший растительный материал порциями укладывают в перколятор и заливают экстрагентом до «зеркала» (рис. 2.4).

Принцип перколяции состоит в экстрагировании растительного материала медленным и непрерывным током экстрагента, поступающего на сырье в перколяторе. Скорость добавления экстрагента должна быть равна скорости вытекания извлечения, чтобы толщина слоя свободной жидкости («зеркало») над материалом не изменялась.

Экстрагент в перколятор подают автоматически с помощью питателя — опрокинутой вверх дном склянки с экстрагентом, погруженной горлышком в экстрагент внутри перколятора. Между нижним краем

горла питателя и поверхностью растительного материала должно оставаться расстояние 1–1,5 см. Иногда склянку удлиняют куском стеклянного дрота соответствующей длины, плотно вставляя его в горлышко склянки с помощью резинового кольца (см. рис. 2.4). Стекло́нный дрот должен быть достаточного диаметра и не мешать вытеканию жидкости из питателя. Питатель поддерживает уровень жидкости в перколяторе на уровне нижнего края горлышка склянки или вставленного в него куска дрота.

Скорость вытекания извлечения из перколятора нужно отрегулировать нижним краном. Объем вытекающей жидкости за 1 ч должен составлять 1/24 рабочего объема перколятора (занятого сырьем).

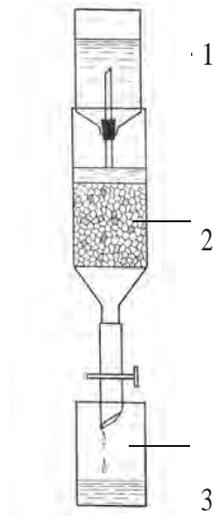


Рис. 2.4. Устройство перколятора с питателем: 1 — питатель; 2 — перколятор; 3 — приемник

Скорость сбора извлечения (перколяции) рассчитывают по формуле:

$$V = \frac{\pi \cdot d^2 \cdot h}{4 \cdot 24 \cdot 60} \text{ мл/мин,}$$

где d — диаметр перколятора, см; h — высота столба сырья, см.

В лабораторных условиях при малых нагрузках сырья скорость перколяции удобнее рассчитывать в каплях. Конец перколяции (истощение сырья) определяют по обесцвечиванию перколята, отсутствию разницы в плотности перколята и чистого экстрагента, отрицательному результату пробы на действующие вещества в вытекающей из перколятора жидкости.

Настойки из свежего сырья. Для получения извлечения из свежего сырья используют мацерацию этиловым спиртом высокой концентрации (7 сут) или бисмацерацию. В последнем случае первая

экстракция проводится 96% этанолом, что способствует дегидратации, в результате чего мембраны клеток становятся пористой перегородкой, для второй экстракции берут спирт меньшей концентрации (например, 20%). Время первой мацерации составляет 14 дней, второй — 7 дней.

Очистка извлечения. Полученные извлечения оставляют для отстайвания в холодильнике при температуре 8–10 °С до следующего занятия. После отстайвания извлечение фильтруют и проводят оценку качества. **Рекуперация этанола из отработанного сырья.**

Отработанное растительное сырье удерживает значительное количество экстрагента — до 150% без отжима и до 50% после отжима.

Чтобы избежать потерь экстрагента и сделать производство более рентабельным, этанол необходимо рекуперировать, т.е. вернуть в производство.

Рекуперацию осуществляют двумя способами:

- вытеснением этанола из отработанного сырья водой;
- отгонкой этанола из отработанного сырья путем перегонки с водяным паром.

При рекуперации этанола вытеснением водой на отработанное сырье в том же экстракторе (перколяторе) подают трех-, пятикратное количество воды. После настаивания в течение 2 ч рекуперат медленно сливают. При этом этанол вытесняется водой из кусочков сырья. Полученный рекуперат будет содержать 5–12% этанола, его цвет и запах будет соответствовать исходному сырью. Вместе с этанолом в рекуперате будут присутствовать все растворимые компоненты извлечения, поэтому рекуперат после укрепления можно использовать как экстрагент для того же вида сырья.

Для рекуперации путем перегонки с водяным паром применяют те же перегонные установки, что и для получения эфирных масел и ароматных вод. Сырье помещают в перегонный куб, снабженный паровой рубашкой и барботером (трубка, через которую внутрь сырья подается пар), или в перегонную колбу, которая в течение всего процесса перегонки подогревается на водяной бане. При подаче пара через барботер этанол увлекается паром, охлаждается в конденсаторе и собирается в приемник. При перегонке с водяным паром получают рекуперат с содержанием этанола 15–25%. В отгон попадают летучие вещества исходного растительного сырья, поэтому он имеет специфический запах сырья, из которого получен.

Рекуперат также можно использовать для экстракции того же вида

сырья.

Оценка качества. Согласно современным требованиям, в настойках определяют:

- подлинность и количество биологически активных веществ (БАВ) по методикам частных фармакопейных статей;
- тяжелые металлы (не более 0,001%);
- сухой остаток (сумма экстрактивных веществ);

- плотность с помощью ареометра или пикнометра;
- содержание этанола методом газовой хроматографии или дистилляции.

Сухой остаток и плотность настойки отражают содержание суммы экстрактивных веществ, что важно для суммарных (галеновых) препаратов. Кроме того, этот показатель свидетельствует о правильности проведения экстракции.

Для определения содержания этанола в настойках неприемлемо использование стеклянных и металлических спиртомеров, поскольку их показания основаны на плотности жидкости. Плотность настойки определяется не только присутствующим в ней этанолом, но и комплексом экстрактивных веществ, наличие которых сильно влияет на показания спиртомера/ареометра.

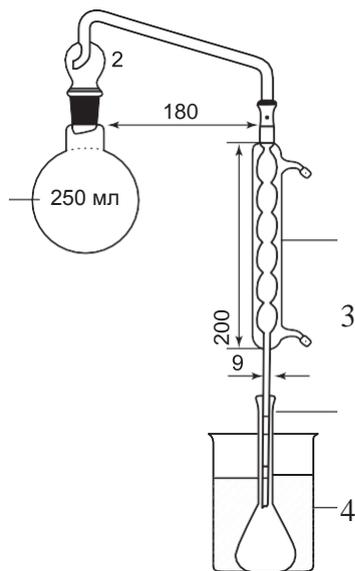
Метод дистилляции (ГФ РФ XIII) заключается в отгонке спирта этилового от растворенных в нем веществ.

В круглодонную колбу (1) вместимостью 200–250 мл вносят точно отмеренное количество препарата (рис. 2.5). При содержании спирта в препарате до 20% для определения 1 берут 75 мл препарата, при содержании от 20 до 50% — 50 мл, при содержании от 50% и выше — 25 мл. Перед перегонкой препарат разбавляют водой до 75 мл.

Колбу присоединяют через каплеотбойник (2) к вертикально расположенному шариковому холодильнику с отводной трубкой (3), направляющей

дистиллят в приемник — мерную колбу вместимостью 50 мл (4), помещенный в стакан с водой (5).

Нагревают перегонную колбу спо-



мощью электроплитки с сеткой. Для равномерного кипения в колбу с раствором препарата помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора.

Рис. 2.5. Прибор для определения содержания спирта этилового (размеры указаны в миллиметрах): 1 — перегонная колба; 2 — каплеотбойник; 3 — холодильник; 4 — приемник; 5 — сосуд с холодной водой

Собирают около 48 мл отгона, охлаждают его до температуры 20 °С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Отгон может быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют плотность отгона пикнометром и по алкоholeметрическим таблицам находят содержание спирта в объемных процентах.

Содержание спирта в препарате в процентах объемных (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \cdot a}{b},$$

где 50 — объем отгона, в мл; а — содержание спирта в отгоне, в об. %; b — объем испытуемого препарата, взятый для перегонки, в мл.

Определение плотности с помощью пикнометра позволяет установить плотность жидкостей с точностью до $\pm 0,001$ г/см³.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате при температуре $20 \pm 0,1$ °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, отбирая излишек воды с помощью пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынимают из термостата и вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом этиловым и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и проводят те же операции, что и сводой.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{\rho_{20}}$$

$$\rho_{20} = \frac{m_1 - m}{m} + 0,0012,$$

где m — масса пустого пикнометра, в г; m_1 — масса пикнометра с дистиллированной водой, в г; m_2 — масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в г; 0,99703 — значение плотности воды при 20 °С, в г/см³ (с учетом плотности воздуха); 0,0012 — значение плотности воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт.ст.).

Лабораторная работа 2.1. Приготовление настоек**Задание**

1. Приготовить 80–200 мл настойки методом перколяции или дробной мацерации.
2. Из отработанного растительного сырья рекуперировать этанол методом вытеснения водой или отгонкой с водяным паром, в рекуперате определить концентрацию и количество безводного этанола.
3. Провести очистку извлечения.
4. Провести стандартизацию настойки.
5. Составить материальный баланс по действующим веществам или этанолу (см. обучающую задачу б).
6. Составить технологическую и аппаратурную схемы получения настойки.
7. Составить номенклатурный список настоек. Указать экстрагент, концентрацию этанола, действующие вещества, показатели качества и нормы, применение и дозы.

Выполнение лабораторной работы

По указанию преподавателя приготовить одну из настоек, приведенных в табл. 2.1. Для проведения необходимых расчетов следует использовать данные из раздела «Информационные материалы» и разобрать обучающие задачи. Получение настойки описано в табл. 2.2. Содержание этанола в настойке определяют по методике, приведенной в ГФ РФ XIII.

Таблица 2.1. Настойки, рекомендуемые для проведения практических занятий

Название настойки	Сырье, концентрация этанола, соотношение сырья и настойки	Действующие вещества, показатели качества	Применение
Настойка валерианы <i>Tinctura (T.) Valerianae</i>	Корневища с корнями валерианы, 1:5, 70%	Изовалериановой кислоты не менее 0,2%, сухой остаток не менее 3%, содержание этанола не менее 65%	Успокаивающее средство
Настойка зверобоя <i>T. Hyperici</i>	Трава зверобоя 1:5, 40%	Сухой остаток не менее 2,8%, содержание этанола не менее 36%, содержание дубильных веществ не менее 1%	Вяжущее и антисептическое средство
Настойка лапчатки <i>T. Tormentillae</i>	Корневища лапчатки 1:5, 40%	Дубильных веществ 3–4,5%, сухой остаток не менее 5%, содержание этанола не менее 35%	Вяжущее средство
Настойка эвкалипта <i>T. Eucalypti</i>	Листья эвкалипта 1:5, 70%	Плотность не более 0,910	Противовоспалительное и антисептическое средство

Настойка ландыша <i>T. Convallariae</i>	Трава ландыша 1:10, 70%	Содержание этанола не менее 64%. Активность препарата определяют биологическим методом. 1 мл препарата должен содержать 10,4–13,3 ЛЕД или 2–2,5 КЕД	Сердечное (кардиотоническое) средство
Настойка пустырника <i>T. Leonuri</i>	Трава пустырника 1:5, 70%	Сухой остаток не менее 1,4%, содержание этанола не менее 64%	Успокаивающее средство

Таблица 2.2. Получение настоек

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Подготовка экстрагента: расчет необходимого количества экстрагента для получения заданного объема настойки</p>	<p>Необходимое количество экстрагента рассчитывают по формуле:</p> $V_{\text{экст}} = \frac{V_{\text{наст}}}{K_{\text{сп}}} + m_{\text{с}}$ <p>где $V_{\text{экст}}$ — количество экстрагента, мл; $V_{\text{наст}}$ — заданное количество настойки, мл; $m_{\text{с}}$ — исходное количество сырья, г; $K_{\text{сп}}$ — коэффициент поглощения.</p> <p>В учебных целях можно использовать усредненные значения $K_{\text{сп}}$: для травы, листьев — 2–3; для коры, корней, кор- невищ — 1,5</p>	Обучающая задача 1	

<p>Проверка концентрации исходного этанола</p>	<p>Исходный этанол помещают в цилиндр и определяют его концентрацию стеклянным спиртомером с учетом температуры. Если температура выше или ниже 20°C, то концентрацию устанавливают по табл. III ГОСТ</p>	<p>Цилиндр объемом 50 мл, стеклянные спиртомеры или ареометры, термометр, таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах</p>	
<p>Приготовление экстрагента, проверка его концентрации</p>	<p>Для приготовлений нужного объема экстрагента (V) необходимой концентрации путем разведения крепкого (исходного) этанола, расчеты проводят по правилу смешения. Рассчитанное количество этанола x мл помещают в мерный цилиндр, разбавляют водой до получения V мл экстрагента (температура 20°C)</p>	<p>Мерные цилиндры объемом 100, 200 мл</p>	<p>Определение концентрации экстрагента спиртомером или ареометром. Точность разведения этанола ±0,5%</p>

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка растительного сырья	Отвешивают рассчитанное количество стандартного растительного сырья	Электронные лабораторные весы	Должно отвечать требованиям нормативной документации (НД)
Экстракция сырья	В лабораторных условиях проводят в стеклянных перколяторах, имеющих сливной кран или резиновую трубку с зажимом и стеклянным наконечником. На дно перколятора помещают небольшой фильтр из кусочка ваты или вчетверо сложенного слоя марли для предотвращения	Штатив для перколятора, перколятор стеклянный вместимостью 200–250 мл, деревянная палочка-трамбовка	Уровень этанола над сырьем 1–2 см. Измерение объема полученной настойки

	засорения крана. Перед началом работы перколятор снабжают этикеткой: «Фамилия и инициалы студента, № группы, название препарата». Экстрагирование проводят методами дробной мацерации или перколяции		
Рекуперация этанола из отработанного сырья	Проводят вытеснением водой или перегонкой с водяным паром	—	Измерение объема, определение концентрации этанола в рекуперате
Очистка извлечения	Проводят путем отстаивания в течение нескольких суток при температуре не выше 8 °С и последующего фильтрования	Емкость для извлечения, холодильник, фильтр, фильтрующий материал	Настойка должна быть прозрачной

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Упаковка и маркировка	На флакон с готовой продукцией наклеивают этикетку с указанием латинского и русского названий препарата, его объема, фамилии студента, даты изготовления	Флаконы темного стекла с пластмассовой пробкой и навинчивающимися колпачками, этикетками	
Стандартизация	Стандартизируют по количественному содержанию действующих веществ, по концентрации этанола, плотности, содержанию тяжелых металлов, сухому остатку. При превышенном содержании действующих веществ настойку разбавляют экстрагентом до нормы после соответствующих расчетов	Оснащение аналитических методик в соответствии с требованиями нормативной документации. Прибор для количественного определения этанола в настойках	Настойка должна соответствовать требованиям нормативной документации, Государственной фармакопеи Российской Федерации

Хранение	В хорошо укупоренных флаконах в защищенном от света, прохладном месте (12–15 °С)		
-----------------	--	--	--

Обучающие задачи

1. Рассчитайте необходимое количество сырья и экстрагента для получения 100 мл настойки валерианы.
2. Рассчитайте, сколько миллилитров 96% этанола необходимо для получения 126 мл 70% этанола при изготовлении 100 мл настойки валерианы.
3. Рассчитайте количество сырья и экстрагента для получения 150 мл настойки зверобоя.
4. Рассчитайте, сколько миллилитров 96% этанола необходимо для получения 180 мл 40% этанола при изготовлении 150 мл настойки лапчатки.
5. Рассчитайте скорость перколяции в каплях в минуту, если диаметр перколятора равен 6 см, высота слоя загруженного растительного сырья 12 см, а в 1 мл перколята содержится 40 капель.
6. Получено 100 л настойки пустырника с содержанием 66% этанола (20 °С), для чего было израсходовано 160 л 70,5% этанола (22 °С). Из отработанного сырья рекуперировано 120 л 33% этанола (22 °С). Составьте материальный баланс по абсолютному этанолу. Вычислите выход, трату и расходный коэффициент.

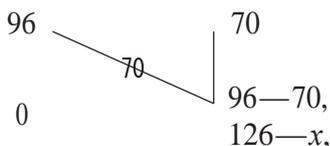
Примеры решений

1. Для приготовления 100 мл настойки из несиленодействующего сырья (1:5) необходимо взять 20 г корневищ с корнями валерианы. Экстрагентом для получения настойки валерианы является 70% этанол, количество которого рассчитывают с учетом $K_{СП} = 1,3$.

$$V = 100 + 20 \times 1,3 = 126 \text{ мл.}$$

2. Расчет количества этанола по правилу смешения.

Расчет по формуле:



$$x = V \cdot \frac{b}{a} = 126 \cdot \frac{70}{96} = 91,8 \text{ мл.}$$

Для приготовления 96 мл 70% этанола нужно взять 70 мл 96% этанола. Для приготовления 126 мл 70% этанола необходимо x мл 96% этанола.

Для получения 70% этанола отмеривают 91,8 мл 96% этанола и доводят объем в мерном цилиндре водой при перемешивании до объема 126 мл (температура 20 °С).

3. Для приготовления 150 мл настойки зверобоя необходимо взять 30 г сильнодействующего сырья (1:5). Экстрагент при получении настойки белладонны — 40% этанол, количество которого рассчитывают с учетом $K_{СП} = 2$.

$$V = 150 + 15 \cdot 2 = 180 \text{ мл.}$$

4. Расчет 96% этанола проводят по формуле:

$$x = 180 \cdot \frac{40}{96} = 75 \text{ мл.}$$

Для получения 180 мл 40% этанола отмеривают 75 мл 96% этанола и доводят объем в мерном цилиндре водой до 180 мл при перемешивании (температура 20 °С).

5. Скорость перколяции вычисляют по формуле:

$$V = \frac{\pi \cdot d^2 \cdot h}{4 \cdot 24 \cdot 60} \text{ мл/мин,}$$

$$V = \frac{3,14 \cdot 6^2 \cdot 12}{4 \cdot 24 \cdot 60} = 0,235 \text{ мл/мин;}$$

1 мл — 40 капель,

0,235 мл — x ,

$$x = \frac{0,235 \cdot 40}{1} = 9 - 10 \text{ кап/мин.}$$

6. Для составления материального баланса по этанолу следует считать его количество в единицах абсолютного этанола (20 °С) в экстрагенте, рекуперате и настойке, учитывая объемы и температуру жидкостей.

Израсходовано абсолютного этанола:

$$x = 160 \cdot \frac{69,84}{100} = 110,7 \text{ л.}$$

Получено абсолютного этанола в готовом продукте:

$$x = 100 \cdot \frac{66}{100} = 66 \text{ л.}$$

Рекуперировано абсолютного этанола:

$$x = 120 \cdot \frac{32,18}{100} = 38,6 \text{ л.}$$

Баланс по абсолютному этанолу: 110,7 л = 66 л + 38,6 л + 6,1 л.

Материальный баланс по этанолу можно составить в виде приходно-расходной ведомости (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Материальный баланс по абсолютному этанолу

Взято экстрагента, л	Абсолютный этанол, л 20 °С	Получено, л	Абсолютный этанол, л 20 °С
Этанол 70,5% — 160 (22 °С)	110,7	Настойка — 100 (содержание этанола 66%; 20 °С)	66
		Рекуперат — 120 (содержание этанола 33%; 22 °С)	38,6
		Потери	6,1

На основании полученных данных рассчитывают выход (η), трату (ε) и расходный коэффициент ($K_{\text{расх}}$):

$$\eta = \frac{104,6}{110,7} \cdot 100\% = 94,5\%,$$

$$\varepsilon = \frac{6,1}{110,7} \cdot 100\% = 5,5\%,$$

$$K_{\text{расх}} = \frac{110,7}{104,6} = 1,058.$$

Экстракты ОФС.1.4.1.0021.15 (от лат. *extrahere* — извлекать, вытягивать) — концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья.

Классификации экстрактов представлены в табл. 2.4:

- в зависимости от используемого экстрагента:
 - водные (*Extriacta aquosa*);
 - спиртовые (*Extriacta spirituosa*);
 - масляные (*Extriacta oleosa*);

- по консистенции:
 - жидкие (*Extracta fluida*);
 - густые (*Extracta spissa*);
 - сухие (*Extracta sicca*).

Таблица 2.4. Классификация и характеристика экстрактов

Консистенция/характеристика	Экстрагент	Технологические стадии
Жидкие, соотношение сырье/ готовый продукт — 1/1; экстрактивных веществ до 25%	Этанол 50% и более	Экстракция, очистка, стандартизация
Густые, влаги до 25%	Этанол, вода	Экстракция, очистка, выпаривание, стандартизация
Сухие, влаги до 5%	Этанол, вода	1-й вариант: экстракция, очистка, выпаривание, сушка, стандартизация. 2-й вариант: экстракция, очистка, сушка, стандартизация
Стандартизованные жидкие, соотношение сырье/готовый продукт — 1/2. Стандартизованные сухие, соотношение сырье/готовый продукт — 1/1	Этанол 25–40%	См. экстракты жидкие и экстракты сухие

Технологическая схема получения экстракта определяется его консистенцией. Метод экстракции выбирают в зависимости от природы и концентрации экстрагента.

Экстракты жидкие (*Extracta fluida*)

Жидкие экстракты — концентрированные спирто-водные извлечения из растительного сырья. Концентрация действующих веществ в жидких экстрактах равна их концентрации в сухом лекарственном сырье, так как при изготовлении жидких экстрактов из одной части сырья получают одну объемную часть экстракта 1:1 при условии полного извлечения действующих веществ из сырья. На фармацевтических предприятиях жидкие экстракты получают по массе (из 1 кг сырья — 1 кг экстракта). Если экстракты содержат действующие вещества, определяемые количественно, вместо доведения до стандартного объема (или

массы) их доводят до концентрации действующих веществ, соответствующей таковой в исходном сырье.

В качестве экстрагента при производстве жидких экстрактов обычно используют 50–70% этанол, реже — этанол другой концентрации. Экстракцию проводят методами реперколяции и противоточной экстракции.

Для экстрагирования растительного сырья при получении жидких экстрактов в лабораторных работах применяют:

- перколяцию;
- реперколяцию;
- ускоренную дробную мацерацию по типу противотока.

Реперколяция — повторная (многократная) перколяция. Во всех случаях реперколяции, как и при перколяции, сырье предварительно намачивают, настаивают и только затем перколируют.

Реперколяция проводится в нескольких перколяторах, чистым экстрагентом перколируют первую порцию сырья, а в последующем сырье экстрагируют извлечениями, полученными в предыдущих перколяторах. Известны способы реперколяции с делением сырья на равные части (рис. 2.6) с законченным (рис. 2.6 А) или незаконченным (рис. 2.6Б) циклом; с делением сырья на неравные части (рис. 2.7).

Метод дробной мацерации по принципу противотока

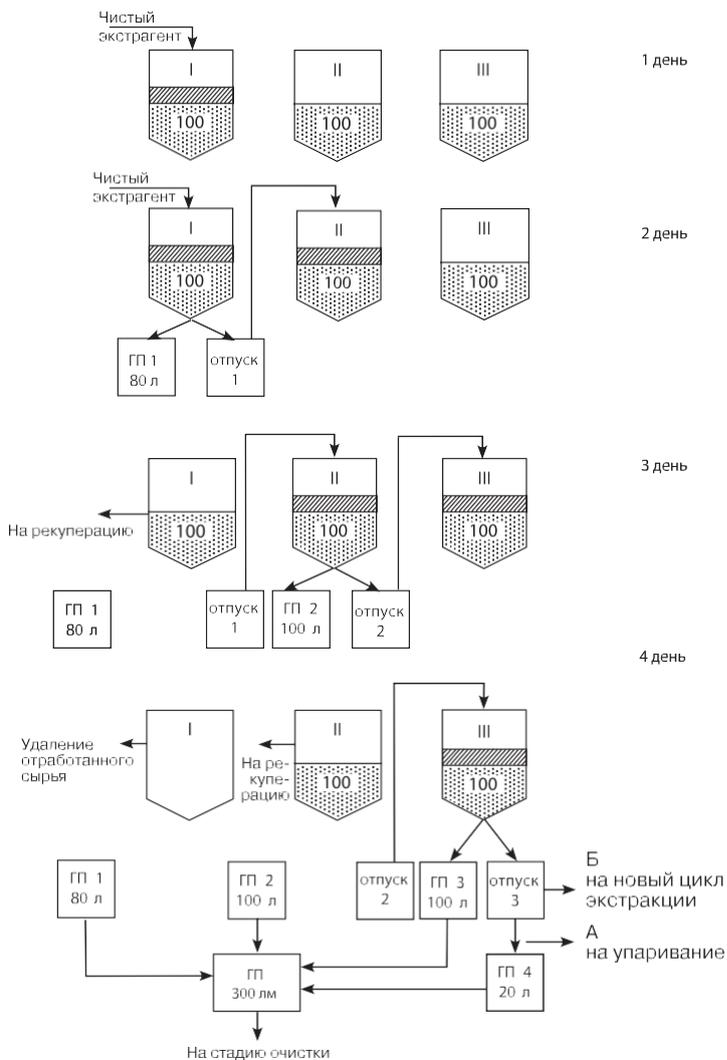
Высушенное измельченное растительное сырье загружают порвну в три перколятора. В 1-й день сырье в перколяторе № 1 заливают экстрагентом до «зеркала», настаивают в течение 2–3 ч, затем заполняют перколятор № 2 извлечением, полученным из перколятора № 1, в который, в свою очередь, заливают чистый экстрагент. Настаивание в двух перколяторах продолжают также 2–3 ч. Затем заливают перколятор № 3 извлечением из перколятора № 2, который, в свою очередь, заливают извлечением из перколятора № 1. В перколятор № 1 снова заливают чистый экстрагент. Оставляют на 24–48 часов.

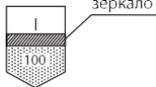
Далее из перколятора № 3 получают первый экстракт в количестве, равном количеству сырья, загруженного в один перколятор (1/3 общего

количества готового препарата).

Из перколятора № 2 извлечение переносят в перколятор № 3, а перколятор № 2 заполняют извлечением из перколятора № 1, из которого жидкость сливают полностью.

Через 2–3 ч из перколятора № 3 получают второе извлечение экстракта в таком же количестве, как и первое.



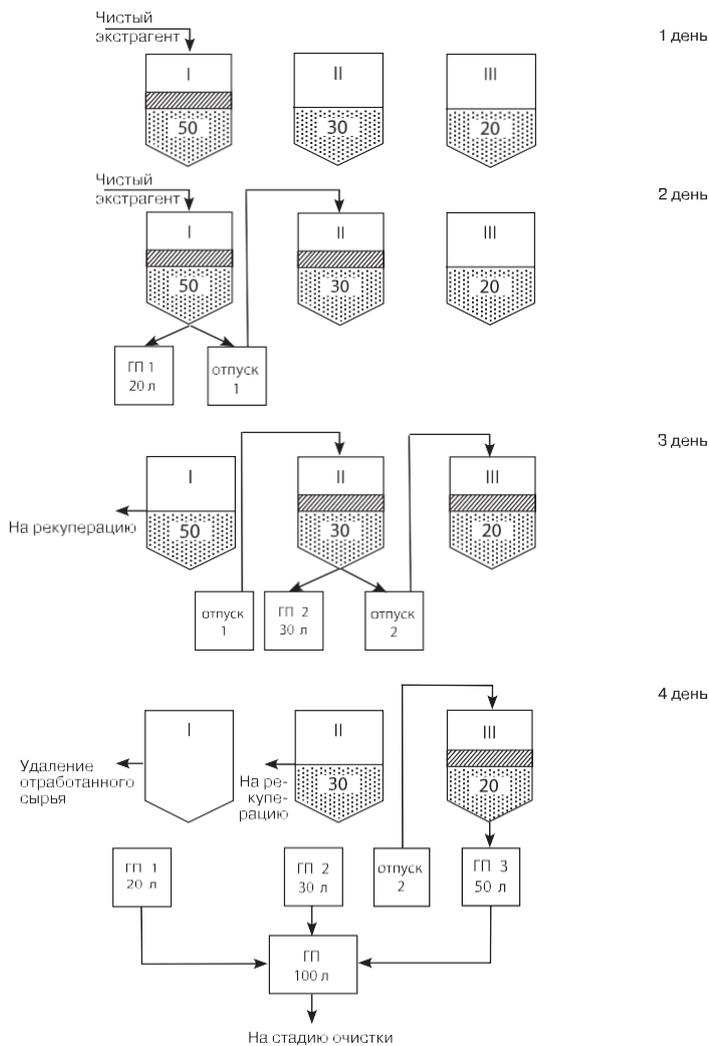


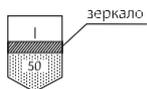
перколятор, содержащий 100 кг растительного сырья, заполненный экрантом до «зеркала»



готовый продукт
слабое извлечение

Рис. 2.6. Схема получения извлечения способом реперколяции с делением сырья на равные части с законченным (А) и незаконченным (Б) циклом





перколятор, содержащий 50 кг растительного сырья, заполненный экстрагентом до «зеркала»

ГП

готовый продукт

отпуск

слабое извлечение

Рис. 2.7. Схема получения извлечения способом реперколяции с делением сырья на неравные части

Из перколятора № 2 извлечение сливают полностью и переносят в перколятор № 3. Через 2–3 ч из перколятора № 3 получают последнюю порцию экстракта. Все извлечения тщательно перемешивают, отстаивают, фильтруют и стандартизируют. Выход готового экстракта 1:1 или 1:2 по отношению к массе сырья.

Очистка извлечения. После отстаивания при температуре не выше 8 °С и фильтрования экстракт в случае необходимости разбавляют этанолом соответствующей концентрации до стандартного содержания действующих веществ или объема, отвечающего концентрации экстракта 1:1 относительно растительного сырья.

Жидкие экстракты 1:1 применяют самостоятельно в виде капель или в составе лекарственных форм. Жидкие экстракты 1:2 предназначены для получения настоев и отваров в условиях аптеки.

Экстракты густые (*Extracta spissa*)

Густые экстракты — сгущенные концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья, в отдельных случаях освобожденные от балластных веществ, представляющие собой вязкие массы с содержанием влаги не более 25%. Густые экстракты используют в составе различных лекарственных форм.

В технологии густых экстрактов в качестве экстрагентов применяют воду и этанол. Извлечения получают методом бисмацерации или противоточной экстракции.

Бисмацерация

При бисмацерации проводят 2-кратную экстракцию сырья. На первом этапе берут 5-кратное количество экстрагента по отношению к сырью, мацерационная пауза составляет 48 ч. Полученное извлечение собирают, сырье отпрессовывают для более полного получения извлечения. Для второй экстракции сырье настаивают в 3-кратном количестве экстрагента в течение 24 ч. Полученное извлечение собирают, сырье отпрессовывают, все порции извлечений объединяют и передают на очистку.

При проведении бисмацерации в лабораторных условиях время настаивания может быть изменено: первая мацерация продолжается до

следующего занятия, вторая — сокращается до 3–4 ч.

Очистку водных экстрактов проводят с помощью адсорбции (каолином, тальком) или адсорбции в сочетании с термической обработкой извлечения (доведение до кипения), иногда проводят спиртоочистку (экстракт полыни). Во всех случаях полученные осадки отфильтровывают.

Выпаривание

После очистки для концентрирования извлечения экстрагент частично удаляют. Как правило, для этого выпаривание проводят под вакуумом на вакуум-выпарных установках.

Экстракты сухие (*Extracta sicca*)

Сухие экстракты — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. В качестве экстрагента используют воду или этанол различной концентрации. В настоящее время используют две технологические схемы получения сухих экстрактов. По первой схеме очищенное извлечение подвергают выпариванию и затем сушат. При использовании интенсивных методов сушки (например, распылением) стадию выпаривания исключают (вторая схема). Сухие экстракты используют в составе лекарственных форм.

Экстракты стандартизованные (*Extracta standartisata*)

Экстракты стандартизованные (для приготовления настоев и отваров) представляют собой жидкие или сухие извлечения из лекарственного растительного сырья, используемые для быстрого изготовления водных извлечений в аптечной практике. Для этой цели на фармацевтических производствах готовят жидкие экстракты 1:2 и сухие экстракты 1:1 — из 1 части растительного материала получают соответственно 2 части жидкого или 1 часть сухого экстракта. В качестве экстрагента применяют этанол низкой концентрации (20–40%), чтобы приблизить состав экстрагируемых веществ к водным извлечениям.

Определение показателей качества экстрактов

Показатели качества экстрактов:

- подлинность и содержание действующих веществ (по методикам нормативной документации);
- тяжелые металлы (не более 0,01%);
- сухой остаток и содержание этанола (в жидких);
- влага (в густых и сухих).

Для определения концентрации этанола, так же как и в настойках, спиртомеры и ареометры не применяют. Государственная фармакопея

Российской Федерации рекомендует определение концентрации этанола газожидкостной хроматографией и методом дистилляции.

Лабораторная работа 2.2. Приготовление жидких экстрактов 1:1 и 1:2

Задание

1. Приготовить 80–100 мл жидкого экстракта 1:1, используя метод перколяции.
2. Приготовить 80–100 мл жидкого экстракта 1:2 для настоев и отваров, используя метод дробной мацерации по принципу противотока.
3. Рекуперировать этанол из отработанного сырья.
4. Провести стандартизацию экстракта.
5. Составить номенклатурный список жидких экстрактов 1:1 и 1:2, указать концентрацию этанола, действующие вещества, медицинское назначение.
6. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения жидкого экстракта.

Выполнение лабораторной работы

По указанию преподавателя приготовить один из экстрактов, приведенных в табл. 2.5. Для проведения необходимых расчетов следует изучить информационные материалы и разобрать обучающие задачи. Получение экстракта описано в табл. 2.6. Рекуперацию этанола из отработанного сырья проводят по методикам, приведенным в разделе «Настойки». Содержание этанола в экстракте определяют по методике, приведенной в ГФ РФ XIII.

Таблица 2.5. Жидкие экстракты, рекомендуемые для проведения практических занятий

Название экстракта	Сырье, концентрация этанола, соотношение сырья и экстракта	Действующие вещества, показатели качества	Применение
Экстракт боярышника жидкий <i>(Extractum Crataegi fluidum)</i>	Ягоды боярышника, 70%, 1:1	Содержание этанола не менее 55%, сухой остаток не менее 18%	При функциональных расстройствах сердечной деятельности
Экстракт крушины жидкий <i>(Extractum Frangulae fluidum)</i>	Кора крушины, 70%, 1:1	Количественное содержание производных антрацена не менее 1,2%, этанола не менее 54%	Слабительное средство
Экстракт крапивы жидкий <i>(Extractum Urticae fluidum)</i>	Листья крапивы, 50%, 1:1	Плотность не более 0,995, содержание этанола не менее 41%, сухой остаток не менее 7%	Кровоостанавливающее средство

Экстракт валерианы жидкий (<i>Extractum Valerianae fluidum</i>)	Корни и корневища валерианы, 40%, 1:2	Содержание кислоты изовалериановой не менее 0,5%, этанола не менее 33%, сухой остаток 7–10%	Успокаивающее средство
Экстракт пустырника жидкий (<i>Extractum Leonuri fluidum</i>)	Трава пустырника, 25%, 1:2	Плотность не ниже 1,0000, сухой остаток не менее 6%, содержание этанола не менее 20%	Успокаивающее средство
Экстракт термопсиса жидкий (<i>Extractum Thermopsideis fluidum</i>)	Трава термопсиса, 25%, 1:2	Количественное содержание алкалоидов 0,49–0,5%: этанола не менее 20%	Отхаркивающее средство

Таблица 2.6. Схема получения жидких экстрактов

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка экстрагента Расчет необходимого количества экстрагента для приготовления заданного объема экстракта	Расчет зависит от способа экс-трагирования сырья. При перколяции берется 7–9-кратное количество экс-трагента по отношению к сырью. При других способах количество экстрагента определяют с учетом коэффициента поглощения	Обучающая задача 2	Проверка расчетов
Приготовление экстрагента и проверка его концентрации	В лабораторных условиях экс-трагент готовят по объему	См. табл. 2.2, обучающую задачу 2	Концентрация этанола
Подготовка растительного	Отвешивают стандартное растительное сырье	Весы лабораторные или ручные, разновес	Размер частиц 1–8 мм

сырья			
Экстракция растительного сырья	Проводят способами: проти- воточной экстракции, перко- ляции, реперколяции, дроб- ной мацерации в нескольких перколяторах	Штативы, перколяторы, груз (фарфор, стекло), флаконы-пи- татели и приемники вместимо- стью 100–200мл	Уровень этанола над сы- рьем, проверка полноты истощения сырья, изме- рение объема получен- ных вытяжек
Рекуперация этанола из отработанного сырья	Проводят путем отгонки эта- нола из отработанного сырья или вытеснением водой	Аппарат для отгонки этанола из сырья острым паром	Измерение объема рекуперата, проверка концентрации с учетом температуры

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Очистка экстрактов	Проводится путем оттаивания в течение нескольких дней и фильтрования	Холодильник, флаконы, филь- трующая установка	Температура 8 °С
Стандартизация	В жидких экстрактах определяют содержание действующих веществ, этанола, тяжелых металлов, а также сухой остаток	Бюкс, водяная баня, сушиль- ный шкаф, прибор для отгонки этанола из экстракта, пипетки, мерные колбы, пикнометр, термометр, термостат, аналити- ческие весы	Соответствие нормам
Хранение	В хорошо закупоренных фла- конах в защищенном от света месте		Температура 12–15 °С

Обучающие задачи

1. Рассчитать количество экстрагента, необходимое для получения 100 мл жидкого экстракта 1:1 или 1:2 способами реперколяции и противоточного экстрагирования, если коэффициент поглощения этанола сырьем равен 3.
2. Сколько литров 90% этанола следует добавить к 200 л 8% рекуперата, чтобы получить 70% этанол? Сколько литров 70% этанола получится в результате смешивания, какую массу будет иметь этанол?
3. Сколько килограммов 96,6% этанола потребуется для укрепления 110 кг 10,3% рекуперата, чтобы получить 40% этанол?
4. Сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта 1:1 из 100 г сырья, если рассчитанная скорость перколяции составляет 0,08 мл/мин?
5. Как получить 180 л жидкого экстракта валерианы 1:2 реперколяцией с делением сырья на неравные части 5:3:2?
6. Составить схему получения жидкого экстракта 1:1 из 5 кг растительного материала способом реперколяции с законченным и незаконченным циклом в четырех перколяторах.
7. Химико-фармацевтический завод получил 200 л 96,2% этанола. Израсходовано 150 л 70% этанола и 70 л 50% этанола. Определить остаток этанола.
8. Спиртозавод отпустил 12 дкл безводного этанола в виде этанола крепостью 82%. Какой объем и массу имеет отпущенный 82% этанол?

Примеры решений

1. Количество экстрагента для приготовления жидких экстрактов указанными способами рассчитывается по формуле:

$$V_{\text{экстр}} = V + m_c \cdot K_{\text{сн}}$$

Для экстракта 1:1:

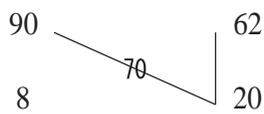
$$V_1 = 100 + 100 \cdot 3 = 400 \text{ мл.}$$

Для экстракта 1:2:

$$V_2 = 100 + 50 \cdot 3 = 250 \text{ мл.}$$

2. Количество 90% этанола, необходимого для укрепления рекуперата,

рассчитывают по правилу смещения:



технология

20—62;

200— x ;

$$x = \frac{200 \cdot 62}{20} = 620 \text{ л.}$$

Объем 70% этанола при 20 °С: 200 л + 620 л + достаточное количество воды до получения 820 л с учетом контракции.

Массу 70% этанола у определяют по табл. VI ГОСТ через объем безводного этанола x_1 , который находят из определения объемной концентрации при 20 °С или по табл. V ГОСТ.

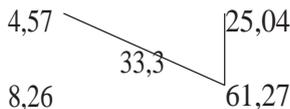
70 л — 100 л;

 x — 820 л; $x = 574$ л безводного этанола;

0,7915 л безводного этанола — 1 кг 70% этанола:

574 л — x ; $x = 725,21$ кг 70% этанола.

3. Объемную концентрацию этанола переводят в концентрацию по массе (%) (m). По алкоголиметрической табл. I ГФРФ XIII находят, что 40% соответствует 33,30% (m), 96,50% — 94,57% (m), 10,30% — 8,26% (m). Расчет крепкого этанола проводят по правилу смешения:



61,57—25,04;

110 — x ;

$$x = \frac{110 \cdot 25,04}{61,27} = 44,9 \text{ л.}$$

4. При скорости перколяции, равной 0,08 мл/мин, сбор первой порции концентрированной вытяжки в количестве 85 мл продлится

1063 мин, или 17 ч 43 мин.

0,08мл—1 мин;

85 мл — x мин;

$x = 1063$ мин = 17,7 ч.

5. Растительное сырье (90 кг) делят на три части в соотношении 5:3:2, т.е. 45,27 и 18 кг, и последовательно перколируют. Чистый экстра-

гент поступает в перколятор № 1 с большей частью сырья. Готовый продукт получают из каждого перколятора в возрастающем количестве (2:3:5), в данном случае — 18; 27; 45 л. При получении жидкого экстракта 1:2 объемы готовых продуктов удваивают.

6. Предварительно намоченное сырье помещают в перколяторы равными порциями по 1,25 кг (в пересчете на сухое). Чистый экстрагент всегда подают на сырье в первом перколяторе. После настаивания из первого перколятора собирают перколят в две емкости: первая порция, концентрированная, составляющая 80% загруженного в перколятор сырья, является готовым извлечением; вторая, разбавленная — отпуск, который используют для перколяции сырья во втором перколяторе. Из второго (и далее) перколятора также собирают по две порции извлечения, только при этом одна порция составляет 100% загруженного в перколятор сырья (готовое извлечение). При незаконченном цикле из четвертого перколятора (всего из 5 кг сырья) получают 4,75 кг готового продукта и четвертый отпуск, который используют в дальнейшем для нового цикла экстрагирования. В случае законченного цикла четвертый отпуск упаривают до 0,25 кг.

Готовый продукт:

$$1 + 1,25 + 1,25 + 1,25 + 0,25 = 5 \text{ кг.}$$

7. Расчет на безводный этанол:

Получено сосклада:

$$x = 200 \cdot \frac{96,2}{100} = 192,4 \text{ л.}$$

Израсходовано 140 л абсолютного этанола:

$$x_1 = 150 \cdot \frac{70}{100} = 105 \text{ л;}$$

$$x_2 = 70 \cdot \frac{50}{100} = 35 \text{ л.}$$

Остаток абсолютного этанола:

$$192,4 - 140 = 52,4.$$

Аналогично проводят расчеты по 96,2% этанолу.

Израсходовано 96,2% этанола — 145,53 л.

$$x_1 = 150 \cdot \frac{70}{96,2} = 109,15 \text{ л};$$

$$x_2 = 70 \cdot \frac{50}{96,2} = 36,38 \text{ л.}$$

46

Фармацевтическая

технология

Остаток 96,2% этанола составляет: 200
— 145,53 = 54,47 л.

8. Расчет проводят по табл. V и VI ГОСТ. Объем отпущенного 82% этанола:

1 л — 0,82 л безводного этанола:

x — 120 л;

$x = 146,34$ л.

Массу отпущенного 82% этанола рассчитывают, используя множитель табл. VI ГОСТ, он равен 0,9617.

1 кг — 0,9617 л безводного этанола:

x — 120 л;

$x = 124,78$ кг.

Лабораторная работа 2.3. Приготовление густых экстрактов

Задание

1. Приготовить 20–25 г водного густого экстракта.
2. Провести стандартизацию густого экстракта.
3. Составить материальный баланс по экстрактивным веществам.
4. Составить номенклатурный список густых и сухих экстрактов, указать экстрагент, способ приготовления, применение.
5. Нарисовать схему вакуум-выпарного аппарата и вакуум-выпарной установки.
6. Составить проекты технологической и аппаратурной схемы получения густого экстракта.

Выполнение лабораторной работы

По указанию преподавателя приготовить один из экстрактов, приведенных в табл. 2.7. Для проведения необходимых расчетов следует изучить информационные материалы и разобрать обучающие задачи. Получение экстракта описано в табл. 2.8.

Таблица 2.7. Густые экстракты для проведения лабораторной работы

Название экстракта	Сырье, экстрагент, метод экстракции	Способ очистки	Действующие вещества, показатели качества, применение
Экстракт корня солодкового гу-стой (<i>Extractum Glycyrrhizae spissum</i>)	Корень солодки, рас-твор аммиака 0,25%, метод бисмацерации	См. табл. 2.8	Содержание глицир-ризиновой кислоты не менее 14%, влаги не более 25%, тяжелых металлов не более 0,01%. Отхаркивающее
Экстракт одуванчи-ка густой (<i>Extractum Taraxaci spissum</i>)	Корни одуванчика, хлороформная вода 1:200, метод бисмаце-рации	Добавляют 3–5% по отношению к объему из-влечения каолина (или талька), растертого с 1,5-кратным количеством воды в кашицу, перемешивают и оставляют при температуре 8–10°С на 3 сут, после чего отстоявшуюся и осветленную жидкость сливают с осадка, не взмучивая, и фильтруют на нутч-фильтре	Содержание влаги не более 25%, тяжелых металлов не более 0,01%. Горечь

		через двойной слой фильтровальной бумаги	
<p>Экстракт полыни горькой (<i>Extractum Absinthii spissum</i>)</p>	<p>Трава полыни горькой</p> <p>1) хлороформная вода 1:200, метод перколяции</p> <p>2) горячей водой (70–80 °С), метод мацерации с циркуляцией экстрагента</p>	<p>Сгущенную вытяжку обрабатывают равным количеством 95% этанола. При этом в осадок выпадают белки, слизи, пектины и другие балластные вещества, хорошо растворимые в воде, а действующие вещества — абсинтин и анабсинтин, в свою очередь, остаются в растворе. Смесь отстаивают в течение 24 ч и фильтруют через складчатый бумажный фильтр</p>	<p>Содержание влаги не более 25%, тяжелых металлов не более 0,01%. Горечь</p>

Таблица 2.8. Получение густых экстрактов методом бисмацерации (на примере экстракта корня солодки)

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Подготовка экстрагента Расчет необходимо-го количества экстрагента для приготовления заданного объема экстракта</p>	<p>Расчет зависит от способа экстрагирования сырья. Для бисмацерации берут 8-кратное количество 0,25% раствора аммиака по отношению к сырью. При других способах количество экстрагента определяют с учетом коэффициента поглощения</p>	<p>Обучающая задача 1. 0,25% раствор аммиака</p>	<p>Правильность расчетов</p>
<p>Приготовление экстрагента и проверка его концентрации</p>	<p>В лабораторных условиях расчет проводят по объему</p>	<p>Набор стеклянных спиртомеров, цилиндров</p>	<p>Проверка концентрации экстрагента</p>

<p>Экстракция расти- тельного сырья ме- тодом бисмацерации</p>	<p>Рассчитанное количество изрезанного корня солодки заливают 5-кратным количеством 0,25% раствора ам- миака и настаивают в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 48 ч при периодическом пере- мешивании. После настаивания извлечение сливают, а корень слегка отжимают и добавляют 3-кратное количе- ство 0,25% раствора аммиака. Настаивание продолжают в течение 2–4 ч при периодическом перемешивании. Сливают второе извлечение, а растительный материал окончательно отжимают. Отделившуюся при прессова- нии жидкость присоединяют к ранее полученным из- влечениям</p>	<p>Штативы, экстрак- торы, приемники вместимостью 100– 200 мл, пресс</p>	
---	---	--	--

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Очистка	Полученное извлечение отстаивают в прохладном месте в течение 12 ч и отстоявшуюся жидкость кипятят 3 ч. В учебных условиях при недостатке времени можно ограничиться 30 мин. К прокипяченной жидкости добавляют 3–5% по отношению к объему жидкости каолина (или талька, растертого с 1,5 количеством воды в кашицу), перемешивают и оставляют в покое в прохладном месте на 3 сут. Осветленную жидкость, очищенную от белковых и слизистых веществ, сливают с осадка, не взмучивая, и фильтруют на нутч-фильтре (воронка Бюхнера с колбой Бунзена)	Колба коническая, весы, горелка, асбестовая сетка, воронка Бюхнера с колбой Бунзена, фильтровальная бумага	
Выпаривание	Прозрачный фильтрат сгущают под вакуумом до консистенции густого экстракта	Вакуум-выпарная установка	Глубина разрежения

Стандартизация	Содержание влаги не более 25%, тяжелых металлов не более 0,01%, глицирризиновой кислоты не менее 14%	Лабораторная по- суда и приборы в соответствии с ме- тодиками норматив- ной документации	Соответств ие нормам
Применение	Корректирующее и отхаркивающее средство		

Порядок работы на вакуум-выпарной установке (рис. 2.8). Лабораторная вакуум-выпарная установка с поверхностным конденсатором состоит из парообразователя (1), вакуум-выпарного аппарата (2), конденсатора (3), сборника (4), ресивера (5) и вакуумной линии (6) к суховоздушному насосу.

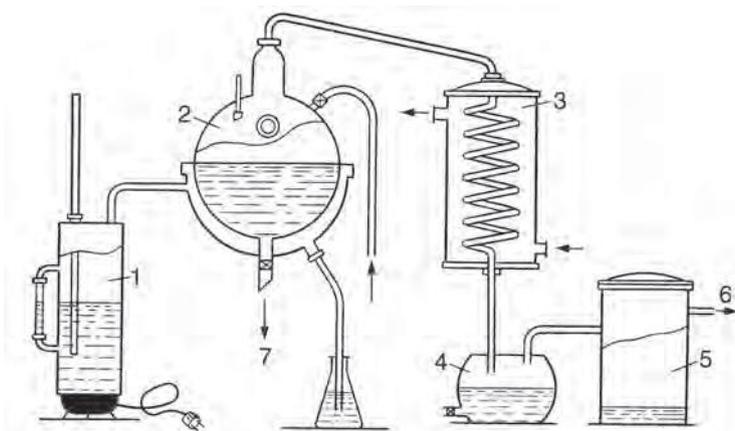


Рис. 2.8. Лабораторная вакуум-выпарная установка с поверхностным конденсатором. Объяснение в тексте

Парообразователь наполняют водой на $3/4$ объема. При нагревании следят, чтобы из конца трубки водяного манометра не выходил пар, сигнализирующий о выкипании воды. Подключают вакуумную линию и в вакуумный аппарат через трубку засасывают экстракт не более $1/2$ объема чаши. В конденсатор подают холодную воду.

Если при выпаривании экстракта наблюдается сильное пенообразование, в выпарной аппарат время от времени впускают небольшое количество воздуха, открывая и быстро закрывая кран на трубе.

При доведении экстракта до сиропообразной консистенции выключают парообразователь, вакуумную линию, подачу воды, открывают кран на трубке для снятия вакуума внутри выпарного аппарата.

Стушенную вытяжку сливают через кран (7) в тарированную фарфоровую чашку. Вакуумный аппарат промывают водой. Сливают конденсат из приемника.

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для получения 20 г густого экстракта с влажностью 25% из корня солодки, содержащего 25% экстрактивных веществ, извлекаемых 0,25% раствором аммиака; корня одуванчика, содержащего 40% экстрактивных веществ, извлекаемых водой.
2. Получено 20 г густого экстракта с содержанием влаги 30%. Определить, до какой массы следует упаривать экстракт солодки, чтобы довести его до влажности 25%.
3. Получено 20 г густого экстракта с содержанием влаги 16%. Как довести препарат до стандартной влажности 25%?

Примеры решений

1. Согласно условию в густом экстракте содержится 25% влаги, следовательно, экстрактивных веществ — 75%.

Рассчитывают, сколько экстрактивных веществ должно быть в заданном количестве стандартного экстракта, т.е. в 20 г:

$$75 \text{ г} — 100 \text{ г};$$

$$x_1 — 20 \text{ г};$$

$$x_1 = 15 \text{ г экстрактивных веществ.}$$

Корня солодки для получения 15 г экстрактивных веществ потребуется x_2 :

$$100 \text{ г} — 25 \text{ г};$$

$$x_2 — 15 \text{ г};$$

$$x_2 = 60 \text{ г корня солодки.}$$

Аналогично находят, что корня одуванчика требуется 37,5 г.

Количество экстрагента x_3 рассчитывают, исходя из стандартной утвержденной прописи, например, для корня солодки:

$$100 \text{ г} — 800 \text{ г};$$

$$60 \text{ г} —$$

$$x_3; x_3 =$$

$$480 \text{ г.}$$

Экстрагент делят на две порции — 300 и 180 частей, что соответствует троекратному количеству экстрагента по отношению к сырью.

2. Экстракт солодки нужно упарить до получения 18,67 г, т.е. удалить 1,3 г воды.

Экстрактивных веществ в полученном экстракте содержится: 70

г — 100 г;

x_1 — 20 г;

$x_1 = 14$ г экстрактивных веществ.

Экстракта солодки со стандартной влажностью получится:

100 г — 75 г;

$x_2 = 14$ г;

$x_2 = 18,67$ г густого экстракта.

3. Для того чтобы довести влажность препарата до нормы, необходимо добавить 2,4 г воды.

Экстрактивных веществ в 20 г экстракта с влажностью 16% содержится:

100 г — 84 г;

20 г — x_1 ;

$x_1 = 16,8$ г экстрактивных веществ.

Количество стандартного густого экстракта, содержащего 16,8 г экстрактивных веществ и 25% влаги, составит:

100 г — 75 г;

$x_2 = 16,8$ г;

$x_2 = 22,4$ г густого экстракта.

К полученному экстракту нужно добавить 2,4 г воды:

$22,4$ г — 20 г = 2,4 г.

Масляные экстракты (*Extracta oleosa*)

Масляные экстракты — извлечения из лекарственного растительного сырья, приготовленные с использованием растительных масел (соевого, подсолнечного, оливкового и др.) в качестве экстрагента или купажируемые в нем. Ранее их называли медицинскими маслами.

Экстрагирование. Для экстрагирования растительного сырья маслом применяют мацерацию (в том числе дробную) и противоточную экстракцию. Поскольку растительное масло имеет, как правило, относительно высокую вязкость, для интенсификации экстрагирования проводят при нагревании до 50–60 °С. Из отработанного сырья масло рекуперировывают отпрессовыванием на прессах. При этом полностью рекуперировать масло не удастся, как и не удастся полностью извлечь все биологически активные вещества (БАВ) сырья. В настоящее время в

целях максимального извлечения БАВ при получении масляных экстрактов на стадии экстракции используют летучие экстрагенты (70% этанол, дихлорэтан, диоксид углерода). При этом извлечение получают методом противоточной экстракции, исчерпывающей циркуляционной экстракцией в аппарате Сокслета, экстракцией сжиженными/

сжатыми газами. В последних двух случаях полученный продукт — липофильная фракция. К извлечению добавляют растительное масло до получения стандартной концентрации. Тем самым выделенный липофильный комплекс растения переводят в масляный экстракт, а летучий экстрагент упаривают.

В Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии под руководством проф. В.И. Вайнштейна и проф. И.Е. Кауховой разработана технология получения спиртового и масляного извлечения из лекарственного растительного сырья за один технологический цикл, что позволяет существенно ускорить производство препаратов и повысить эффективность переработки растительного сырья. Для этого экстрагирование предварительно смоченного этиловым спиртом сырья проводят двухфазной системой растворителей (спиртоводная смесь/масло). При получении настойки и масляного экстракта зверобоя динамическое равновесие в системе сырье–экстрагент наступает в 2–3 раза быстрее, а гидрофобных веществ из растения извлекается больше. Спиртовые извлечения, полученные при этом, по составу сходны с настойками, полученными методом перколяции.

Стандартизация. У масляных экстрактов помимо анализа активных веществ определяют кислотное и перекисное число, отражающее процессы окисления.

Применение. Масляные экстракты применяют самостоятельно и в составе лекарственных форм.

Лабораторная работа 2.4. Приготовление масляных экстрактов

Задание

1. По указанию преподавателя выполнить одну из работ.
 - 1.1. Приготовить масло облепихи способом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета.
 - 1.2. Приготовить масло и настойку зверобоя методом двухфазной экстракции.
2. Определить перекисное и кислотное число полученного масляного экстракта.
3. Составить материальный баланс по выходу готового продукта,

рассчитать расходные нормы для получения 100 г экстракта.

4. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения масляного экстракта.
5. Составить номенклатурный список масляных экстрактов, указать способ приготовления, действующие вещества и применение.

Выполнение лабораторной работы

По указанию преподавателя приготовить один из экстрактов, приведенных в таблице. Характеристика и получение масляных экстрактов описаны в табл. 2.9–2.11. Определять перекисное и кислотное число следует по методикам ГФ РФ.

Таблица 2.9. Получение масла облепихи методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Экстрагирование	Жом плодов облепихи помещают в экстрактор аппарата Сокслета и экстрагируют 4–5-кратным количеством хлористого метилена до истощения сырья (до 10 циркуляций). Количество сырья и экстрагента определяется объемом экстрактора аппарата. См. рис. 2.12	Колба вместимостью 100 мл, аппарат Сокслета, весы, флакон с навинчивающейся крышкой
Удаление экстрагента	Экстрагент отгоняют из извлечения в испарителе, получают остаток масла облепихи	Аппарат Сокслета
Очистка извлечения	Отстаивание проводят в течение 4–5 сут, затем сливают верхний прозрачный слой, а нижний,	Нутч-фильтр, стеклянный флакон

	более мут- ный, фильтруют через 3 слоя марли на нутч- фильтре. Смешивают слитое масло и фильтрат	
Добавление растительно го масла	Полученный масляный концентрат разбавляют подсолнечным маслом до стандартной концентрации	Лабораторная посуда

Таблица 2.10. Получение настойки и масляного экстракта зверобоя методом двухфазной экстракции

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Подготовка экстрагента	Готовят 70% раствор этанола	Колба вместимостью 100 мл, цилиндр объемом 100 мл, стеклянный спиртомер, термометр
Подготовка сырья	Навеску сырья заливают 70% спирто-водным экстрагентом 1:5 для набухания на 2 ч	Широкогорлая банка с навинчивающейся крышкой
Получение извлечения. Экстрагирование	Добавляют оставшееся количество спиртоводного экстрагента и масло в соотношении 1:5 по отношению к сырью (одинаковое количество спирта и масла). Экстрагирование проводят на водяной бане в колбе с обратным холодильником методом мацерации при температуре 70–80 °С в течение 90 мин	Водяная баня, колба с обратным холодильником
Фильтрование	Колбу охлаждают, извлечение фильтруют через 2–3 слоя марли	Стеклянная воронка, марля

Разделение фаз извлечения	Извлечение переносят в делительную воронку для разделения на масляную и спиртоводную фракции. Время рас-слоения — 5–30 мин	Делительная воронка, колбы
Очистка извлечения	После отстаивания на холоде в течение 2–3 сут извлечения фильтруют через бумажный или друк-фильтр (спиртовое извлечение) или на нутч-фильтре (масляное извлечение)	Фильтровальная бумага, нутч-фильтр, флаконы с навинчивающейся крышкой
Стандартизация настойки. Стандартизация масляного экстракта	См. раздел настойки. См. раздел масляные экстракты	—

Таблица 2.11. Масляные экстракты, рекомендуемые для проведения лабораторной работы

Название препарата	Сырье, экстрагент	Способ получения	Действующее вещество, применение
Масло облепихи (<i>Oleum Hippophaes</i>)	Высушенный жом плодов, 4–5-кратное количество хлористого метилена, масло подсолнечное рафинированное, сжатый CO ₂	Противоточная экстракция маслом подсолнечным рафинированным при нагревании. CO ₂ -экстракция. Циркуляционная экстракция в аппарате Сокслета	Каротин, полиненасыщенные жирные кислоты, витамин E. Улучшает регенерационные процессы. Применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, экземе, дерматитах, ожогах, при травмах и дефектах роговицы глаз и др.

Масляный экстракт зверобоя (<i>Extractum Hyherici oleosum</i>)	Трава зверобоя. Экстрагент — под-солнечное масло рафинированное, 70% этанол 1:1. Соотношение сырья: экстрагент 1/5	Экстракция двух-фазным экстрагентом методом мацерации при нагревании	Производные диан-трона, гиперицина, флавоноиды, эфирные масла. Ранозаживляющее средство от ожогов, язв и экземы. Улучшает венозное кровообращение
--	--	--	---

2.2. СОКИ (*SUCCUS*)

Из свежего растительного сырья получают не только экстракционные препараты (настойки), но и соки, которые имеют преимущество по спектру и содержанию БАВ. В зависимости от содержания влаги в сырье препараты, называемые соками, получают либо прессованием (из сырья с большим содержанием влаги, например из травы подорожника большого), либо экстракцией методом мацерации (из сырья с малым содержанием влаги, например из травы подорожника блошного) с последующим прессованием. Полученный сок консервируют этанолом (до содержания 20% в готовом продукте), проводят очистку (термообработкой, отстаиванием, фильтрованием) и стабилизируют добавлением консервантов.

Основные этапы получения соков показаны на рис. 2.9.

Номенклатура лекарственных препаратов — соков растений ограничена (рис. 2.10).

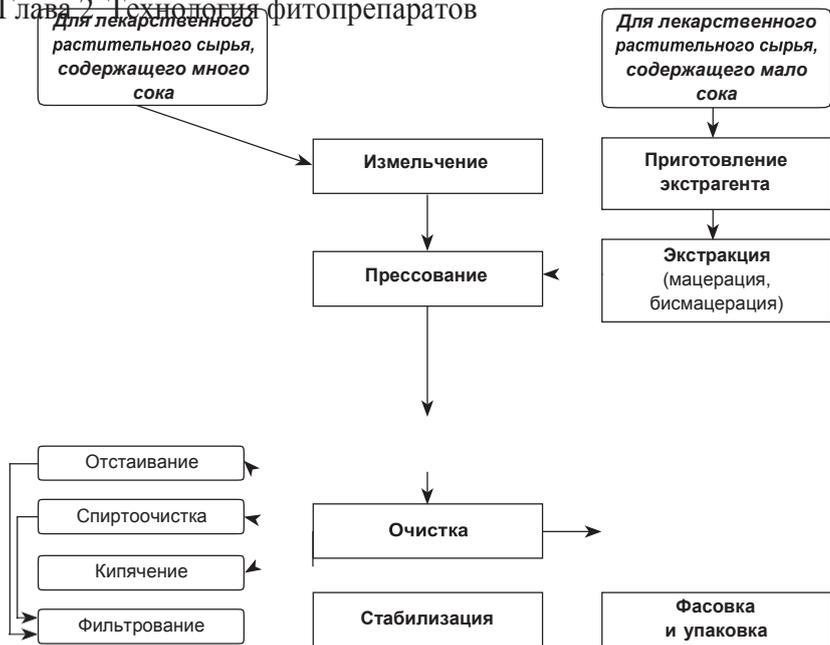


Рис. 2.9. Основные этапы получения соков

Сок подорожника (Succus Plantaginis)

Сок подорожника большого

- прессование
- консервирование этанолом

Сок подорожника блошного

- бисмацерация этанолом 95% и водой
- прессование
- консервирование

Смешивание соков 1:1

- очистка отстаиванием и фильтрованием
- стабилизация

Сок каланхоэ (Succus Kalanchoe)

- измельчение
- прессование
- консервирование
- очистка
- стабилизация

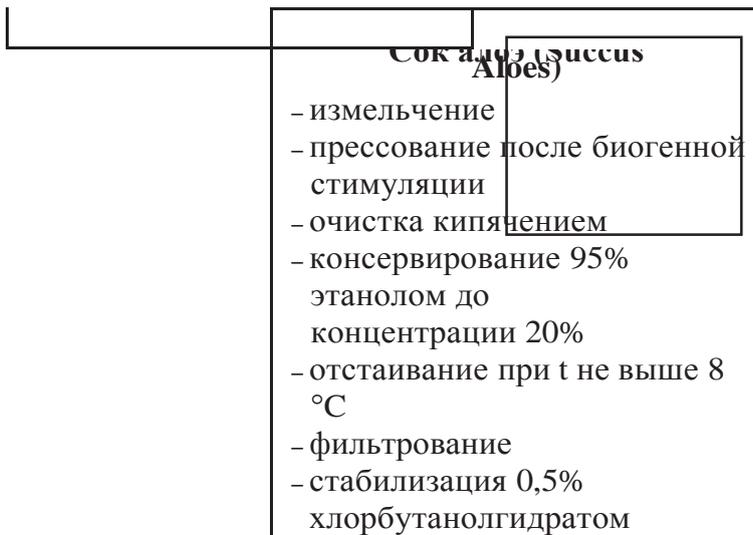
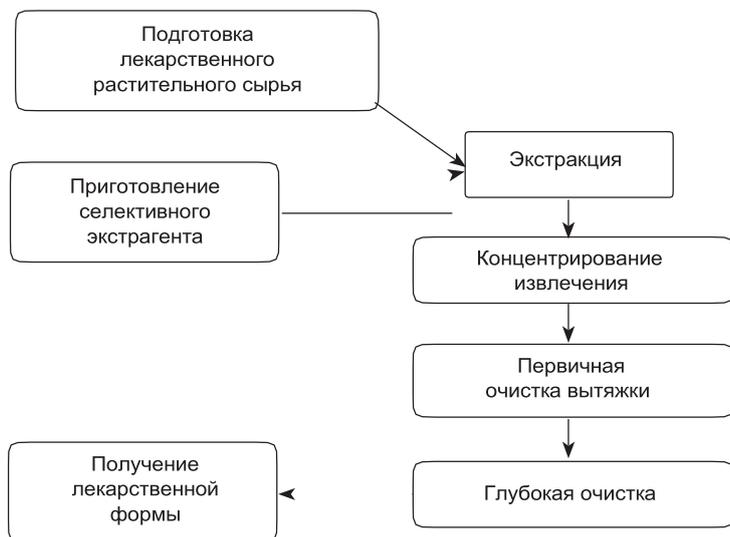


Рис. 2.10. Частная технология и номенклатура соков из растительного сырья

2.3. МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЕ (НОВОГАЛЕНОВЫЕ) ПРЕПАРАТЫ (*PRAEPARATANEOGALENICA*)

Максимально очищенные экстракционные (новогаленовые) препараты содержат комплекс нативных действующих веществ и максимально освобождены от балластных и сопутствующих веществ. Эти препараты выпускают в различных лекарственных формах, которые стандартизуют по действующим веществам. При производстве максимально очищенных препаратов используют высокоселективные экстрагенты, эффективные методы экстракции, многостадийную очистку различными методами.

Технология новогаленовых препаратов индивидуальна и зависит от структуры исходного лекарственного растительного сырья, физико-химических свойств действующих и сопутствующих веществ и требований (например, по составу) к получаемому препарату. Технологическую схему их получения можно представить только в



общих чертах (рис. 2.11).

Рис. 2.11. Технология получения максимально очищенных препаратов

Экстрагенты. При выборе экстрагента особое внимание обращают на его селективность. Для получения новогаленовых препаратов используют множество экстрагентов: воду, водные растворы кислот,

щелочей, солей, этанол различной концентрации, смеси растворителей (например, смесь хлороформа или метилена хлорида с этанолом 95:5). Экстрагент должен максимально растворять действующие и минимально — балластные вещества, а также быть хорошим десорбентом.

Экстрагирование. Проводят наиболее интенсивными методами, которые позволяют с наименьшей затратой времени и растворителей получить достаточно концентрированные вытяжки без дополнительных технологических стадий (упаривания). Например, при получении адонизида используют исчерпывающую циркуляционную экстракцию в аппарате Сокслета, при получении лантозида — дробную мацерацию по принципу противотока. Широко используют также противоточную экстракцию и различные способы интенсификации экстрагирования.

Исчерпывающая циркуляционная экстракция в аппарате Сокслета описана ниже на примере приготовления адонизида.

- **Этап 1.** Рассчитанное количество измельченной травы *Adonis vernalis* помещают в мешочек из полотна или в патрон из фильтровальной бумаги и загружают в экстрактор аппарата Сокслета (рис. 2.12). Сырье порциями загружают в экстрактор (1), предварительно закрыв ватным тампоном отверстие сливной трубки во избежание ее засорения сырьем. Сверху на утрамбованное деревянной палочкой сырье кладут кусочек марли и груз.

- **Этап 2.** В экстрактор заливают экстрагент в таком количестве, чтобы он, достигнув верхнего края сливной трубки (2), свободно переливался в испаритель (3), и еще сверх того прилива-

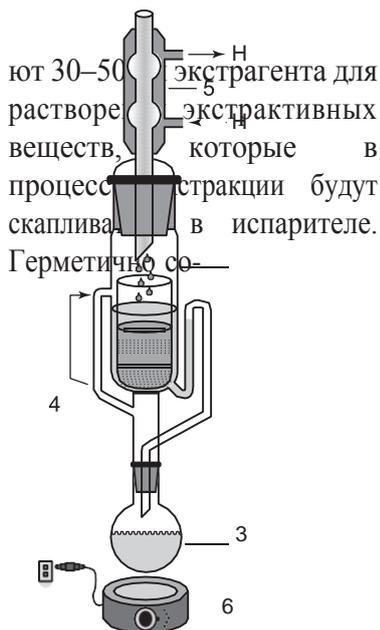


Рис. 2.12. Циркуляционный аппарат Сокслета: 1 — экстрактор; 2 — сливная трубка; 3 — испаритель; 4 — трубка; 5 — конденсатор, 6 — водяная баня

единив все части аппарата, начинают нагревать испаритель на водяной бане (6), помещенной на электроплитку. Экстрагент кипит, его пары по трубке (4) поступают в конденсатор (5), откуда образующийся конденсат стекает в экстрактор. При постепенном заполнении экстрактора конденсатом (экстрагентом) происходит экстрагирование растительного сырья.

- **Этап 3.** После наполнения экстрактора до верхнего края сливной трубки полученное извлечение полностью сливается в испаритель, где в результате нагревания экстрагент снова переходит в паровое состояние, и процесс повторяется. Таким образом, экстрагент циркулирует из экстрактора в испаритель, конденсатор и снова в экстрактор. Экстракцию проводят до полного истощения сырья.

Очистка извлечений при получении максимально очищенных препаратов. Для бережной очистки суммы нативных действующих веществ, присутствующих в извлечении совместно с большим количеством раз-нообразных по структуре и свойствам сопутствующих и балластных веществ, используют методы фракционного осаждения, адсорбции, ионного обмена, жидкостной экстракции и др.

Применение. Новогаленовые препараты выпускают в различных лекарственных формах: для приема внутрь (капли, таблетки, гранулы), а также для ректального (суппозитории) и парентерального (растворы для инъекций в ампулах) применения. Стандартизуют по действующим веществам (биологическим и/или химическим методом) и по требованиям, предъявляемым нормативной документацией к конкретной лекарственной форме.

Лабораторная работа 2.5. Получение новогаленовых препаратов

Задание

1. Приготовить 100–150 мл адонизида в соответствии с рекомендациями табл. 2.12, 2.13.
2. Провести стандартизацию полученного препарата.
3. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения новогаленового препарата.

4. Составить номенклатурный список новогаленовых препаратов, указать действующие вещества, лекарственную форму, применение и дозы.

Выполнение лабораторной работы

Для проведения необходимых расчетов следует разобрать обучающие задачи. Методы экстракции, используемые в работе, и аппаратура описаны в информационной части. Для выполнения работы см. табл. 2.12, 2.13.

Таблица 2.12. Получение адонизида

Стадия и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка сырья	Рассчитывают необходимое количество, отвешивают и просеивают стандартное растительное сырье травы адониса ве-сеннего	Обучающая задача 1. Лабораторные весы, набор сит	Размер частиц сырья 3–4 мм
Подготовка экстрагента	Получают экстрагент: смесь 95 частей хлороформа с 5 частями 96% этанола (по объему)	Цилиндры вместимостью 500 и 100 мл	Плотность полученного экстрагента должна быть 1,450
Получение извлечения. Экстракция органическим растворителем	Рассчитанное количество травы адониса весеннего загружают в экстрактор аппарата Сокслета. Экстрагирование проводят до полного истощения сырья, осуществляя 10–15 сливов	Циркуляционный аппарат Сокслета	Конец экстракции определяют по обесцвечиванию извлечения, стекающего из экстрактора
Концентрирование извлечения	Экстракт сгущают до объема, приблизительно равного массе взятой травы адониса весеннего	Вакуум-выпарной аппарат	Контроль вакуума

Очистка извлечения Смена растворителя	Концентрированный экстракт разбавляют равным количеством воды	Лабораторная посуда	—
Удаление органического растворителя	Затем помещают в вакуум-выпарной аппарат и упаривают до полного удаления хлороформа и этанола	Вакуум-выпарной аппарат	Температура не выше 60 °С
Очистка водного извлечения Отстаивание, фильтрование	Полученный водный раствор после отстаивания отделяют от выпавших осадков и других балластных веществ фильтрованием через воронку с ватным тампоном	Воронка, фильтровальная бумага	—

Стадия и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Адсорбция балластных веществ на оксиде алюминия	Фильтрат взвешивают, добавляют 1,5–2% оксида алюминия, тщательно размешивают, затем оксид алюминия отделяют фильтрованием через стеклянный фильтр № 2 и слой фильтровальной бумаги	Оксид алюминия (для хроматографии), воронка, стеклянный фильтр, фильтровальная бумага	Фильтрат должен быть прозрачным, слегка желтоватого цвета
Стабилизация этанолом	Фильтрат консервируют 96% этанолом, так, чтобы в 1 мл конечного продукта его содержалось 20%	Лабораторная посуда	Правильность расчетов
Упаковка и маркировка	Адонизид разливают по 15 мл во флаконы, закрывают пластмассовыми или корковыми пробками с пергаментной	Флаконы оранжевого стекла вместимостью 15–20 мл с навинчиваю-	Контроль маркировки

	прокладкой	щимися колпачками	
Стандартизация	Стандартизуют по содержанию сердеч- ных гликозидов (биологический метод), цимарина (колориметрический метод), этанола	Фотоэлектроколориме тр	В 1 мл препарата долж- но содержаться не менее 0,65 мг цимарина (23–27 ЛЕД), содержа- ние этанола не менее 18%

Таблица 2.13. Характеристика Адонизида, рекомендуемого для проведения лабораторных работ

Наименование препарата	Сырье	Действующие вещества, показатели качества	Применение
Адонизид (<i>Adonisidum</i>)	Трава адониса весеннего <i>Adonis vernalis L</i>	Сердечные гликозиды: адонитоксин, цимарин, строфантин-К. В 1 мл адонизида должно быть 0,55–0,65 мг суммы гликозидов в пересчете на цимарин, что соответствует 23–27 ЛЕД, этанола не менее 18%	Сердечное кардиотоническое средство

Обучающие задачи

1. Рассчитать количество травы адониса весеннего, биологическая активность которого 66 ЛЕД в 1 г, необходимое для приготовления 100 мл адонизида.
2. Рассчитать количество листьев наперстянки шерстистой, биологическая активность которой 60 ЛЕД в 1 г, для приготовления 100 мл лантозида.
3. Рассчитать количество экстрагента (24% этанола) для приготовления 100 мл лантозида из 25 г листьев наперстянки способом противоточной экстракции.

Примеры решений

1. Для расчета количества травы адониса весеннего необходимо учесть, что

биологическая активность адонизида должна быть 27 ЛЕД в 1 мл. В 100 мл препарата должно быть 2700 ЛЕД согласно расчету:

1 мл — 27 ЛЕД;

100 мл — x_1 ;

$x_1 = 2700$ ЛЕД.

Количество исходного сырья:

1 г — 66 ЛЕД;

$x_2 = 2700$

ЛЕД; $x_2 = 41$ г.

2. Для расчета количества листьев наперстянки нужно учесть, что биологическая активность лантозида должна быть 12 ЛЕД в 1 мл. В 100 мл лантозида должно быть 1200 ЛЕД согласно расчету:

технология

1 мл — 12 ЛЕД;

100 мл — x_1 ; $x_1 = 1200$ ЛЕД.

Количество листьев наперстянки:

1 г — 60 ЛЕД;

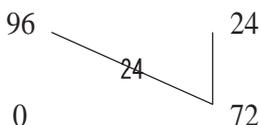
 $x_2 = 1200$ ЛЕД; $x_2 = 20$ г.

3. При получении лантозида процесс экстракции ведется до отрицательной реакции на гликозиды в выходящем извлечении. Чтобы добиться этого, требуется приблизительно 20-кратное количество экстрагента по отношению к сырью (1:20).

1 — 20;

25 — x_1 ; $x_1 = 500$ мл 24% этанола.

Для приготовления 500 мл 24% этанола из 96% этанола потребуется 96% этанола:



96 об.ч. — 24 об.ч.;

500 мл — x_2 ; $x_2 = 125$ мл.

125 мл 96% этанола в мерном цилиндре разбавляют водой до объема 500 мл. Проверяют концентрацию этанола.

2.4. ПРЕПАРАТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Препараты индивидуальных веществ, выделенных из растений, содержат одно или несколько индивидуальных веществ растения. Их действие проявляется более жестко и направленно (по сравнению с суммарными), они стандартизуются по действующему веществу, выпускаются в любых лекарственных формах (в том числе парентеральных). Технология их получения сложна и индивидуальна. Необходима глубокая и многократная очистка извлечения для выделения одного или

нескольких индивидуальных веществ. Для этого применяют жидкостную экстракцию, адсорбцию, ионный обмен, перекристаллизацию, электродиализ, вакуумную разгонку и др.

2.5. РЕКТИФИКАЦИЯ (ПОЛНАЯ РЕКУПЕРАЦИЯ ЭТАНОЛА) [RECTIFICATIO SPIRITUS (RECUPERATIO PERFECTA)]

Разделы учебной программы

- **Ректификация.** Физические основы ректификационных процессов. Схемы установок для непрерывной и периодической ректификации бинарных и многокомпонентных смесей. Физико-химические основы процессов. Разделение смесей с близкими температурами кипения и азеотропных смесей.
- **Ректификационные аппараты и установки.** Особенности конструктивного оформления.

Информационный материал

Полная рекуперация (ректификация) сводится к разделению двух неограниченно смешивающихся жидкостей с различными температурами кипения на чистые индивидуальные компоненты, а в системах, содержащих азеотропы, — к разделению на азеотропный раствор и один из компонентов. Это достигается **путем многократно повторяющихся процессов испарения и дробной конденсации образующихся паров неограниченно смешивающихся друг с другом жидкостей в сочетании с дефлегмацией.** При ректификации многократно повторяются процессы тепло- и массообмена между жидкой и паровой фазами в результате стремления систем к равновесию. Низкокипящий компонент переходит из жидкой фазы в паровую, а менее летучий — из паровой фазы в жидкую.

Процесс ректификации легко понять с помощью диаграммы состав–свойства, показывающей зависимость состава и состояния смеси (жидкость–пар) от температуры (рис. 2.13). На диаграмме обычно строят две кривые, одна из которых связывает температуру с составом жидкой фазы (ACD — линия жидкости), а другая — с составом пара (ABD — линия пара).

Если нагреть водно-этаноловый раствор состава N_1 до температуры кипения t_1 , образуется пар, укрепленный низкокипящим компонентом, состава N_3 . После частичного испарения низкокипящего компонента из раствора N_1 в оставшейся части раствора повышается концентрация

высококипящего компонента, его состав — N_2 . Этот раствор закипает при температуре t_2 ($t_2 > t_1$).

Пар, находящийся в равновесии с этим раствором, имеет состав N_4 , он также богаче низкокипящим компонентом, чем исходный раствор N_2 . Остаток раствора обогащается высококипящим компонентом

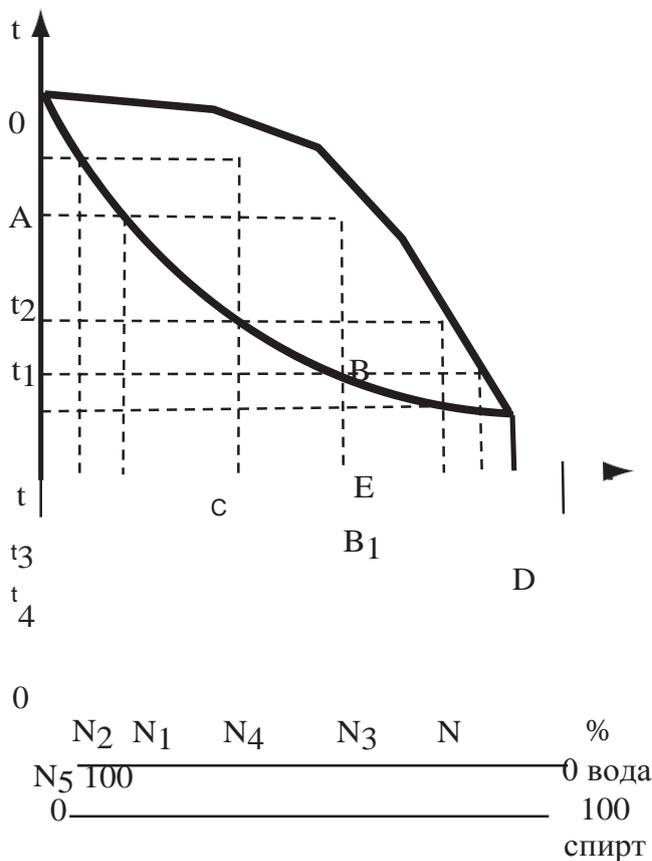


Рис. 2.13. Диаграмма состояния смеси жидкость–пар

(водой), и температура его кипения повышается. В результате в остатке практически будет вода, и температура ее кипения достигнет точки А (100 °С при 760 мм рт.ст.).

Если пар состава N_3 полностью сконденсировать и полученный конденсат довести до кипения при температуре t_3 , образующийся пар снова обогатится низкокипящим компонентом (состав N_5). Продолжая конденсацию и испарение, можно достигнуть того, что выделяющийся-

ся пар будет представлять собой практически чистый низкокипящий компонент или азеотропную смесь. Например, в случае ректификации водно-этаноловых растворов на конечном этапе получают азеотропную смесь, кипящую при температуре 78,15 °С и содержащую 97,18% или 95,7% (m) этилового спирта.

На рис. 2.13 видно, что:

- температура кипения смесей ниже температуры кипения чистого высококипящего компонента (воды), при увеличении количества низкокипящего компонента в смеси температура кипения смеси понижается;
- при одной и той же температуре кипения жидкая и паровая фазы разделяемой смеси (за исключением азеотропной смеси), находя-

щиеся в равновесном состоянии, имеют различный состав (при температуре t — раствор состава N и пар состава N_3), низкокипящего компонента в парах больше, чем в растворе;

- при частичной конденсации паровой фазы (ВЕ) температура конденсации флегмы (t) отлична от температуры конденсации пара (t_4). Линия

ВВ₁ показывает различную степень конденсации паров — от нуля в точке В при температуре t_1 до полной конденсации в точке В₁ при температуре t_3 .

Процесс ректификации осуществляют в ректификационной установке, включающей:

- ректификационную колонну;
- дефлегматор;
- конденсатор;
- подогреватель исходной смеси или куб;
- сборник ректификата.

Дефлегматор — кожухотрубный теплообменник, в котором происходит конденсация части паров или всех паров, вышедших из колонны. Этот конденсат называется флегмой.

В ректификационных установках периодического действия начальную смесь (рекуперат) заливают в перегонный куб и нагревают через теплообменник до кипения. Образующийся пар поднимается вверх на укрепление легколетучим компонентом в колонну, которая орошается флегмой, стекающей сверху вниз. Поднимающийся пар на каждой ступени ректификационной колонны вступает в контакт со стекающей флегмой, между ними происходит теплообмен. Пар слегка охлаждается флегмой, часть его менее летучего компонента конденсируется в жидкость. В свою очередь, флегма нагревается за счет тепла, выделившегося при конденсации пара, и из нее в парообразную фазу переходит низкокипящий компонент. В результате тепло- и массообмена опускающаяся вниз по колонне флегма постепенно обедняется этанолом. Жидкость, стекающая в испаритель, представляет собой высококипящий компонент — воду, а поднимающийся по колонне пар практически освобождается от воды. На заключительном этапе пар может представлять собой нераздельно кипящую (азеотропную) смесь.

Ректификационные установки, независимо от конструкции колонн, бывают периодического и непрерывного действия. В

установках периодического действия проводят ректификацию порции рекуперата, в результате концентрация получаемого продукта падает по мере протекания процесса (рис. 2.14).

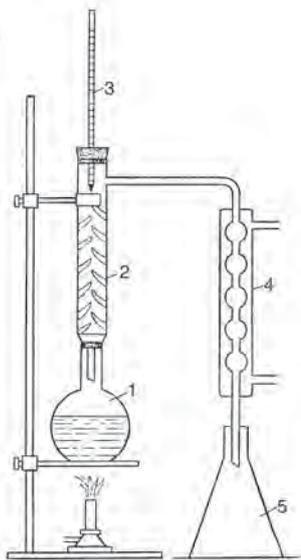


Рис. 2.14. Лабораторная ректификационная установка: 1 — колба с рекуператом; 2 — ректификационная колонка; 3 — термометр; 4 — конденсатор; 5 — сборник

В ректификационных установках непрерывного действия питание колонны начальной смесью определенного состава и отвод готового продукта однородного и постоянного качества осуществляют непрерывно и с постоянной скоростью. В промышленности применяют насадочные и барботажные колонны периодического и непрерывного действия.

Насадочные колонны представляют собой цилиндрические аппараты, заполненные инертными телами — насадками, имеющими форму колец, шаров, дисков. Они служат для увеличения поверхности фазового контакта и перемешивания жидкой и паровой фаз. В барботажных колоннах взаимодействие жидкости и пара происходит при барботировании пара через слой жидкости на тарелках (колпачковых или ситчатых).

Лабораторная работа 2.6. Ректификация спиртовых рекуператов

Задание

1. Провести ректификацию 500 мл этанолового рекуперата.
2. Определить концентрации исходного рекуперата и полученных ректификатов.

3. Составить материальный баланс ректификации по абсолютному этанолу, провести учет этанола, рассчитать выход и трату.

Выполнение лабораторной работы

Лабораторную работу выполняют на лабораторной установке периодического действия, выполненной из стекла (см. рис. 2.14). Работа описана в табл. 2.14. Материальный баланс следует оформить в виде табл. 2.15.

Таблица 2.14. Ректификация водно-этанолового рекуперата

Технологические стадии	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка исходного материала	По подписанному преподавателем требованию получить у лаборанта 500 мл спиртового рекуперата, измерить его объем, температуру и определить концентрацию	Мерный цилиндр вместимостью 500 мл, термометр, стеклянный спиртомер от 0 до 40%, ареометры. Табл. ГОСТ 2 и 3	Точное измерение объема окрашенной жидкости (по нижнему мениску), температуры и правильное снятие показаний спиртомера или ареометра
Подготовка ректификационной колонки	Спиртовой рекуперат переносят в перегонную колбу, помещают 2–3 стеклянных капилляра, запаянных с одного конца, и герметически подсоединяют к стеклянной ректификационной колонке с насадками и термометром. Верхнюю часть колонки соединяют с шариковым холодильником и сборником конденсата. Колбу с рекуператом	Лабораторная ректификационная установка	Проверка подачи холодной воды в холодильник и стока теплой в канализацию. В местах соединения прибор не должен парить, что приводит к потере этанола. Соблюдение техники безопасности

	<p>устанавливают на асбестовой сетке и нагревают газовой горелкой. Пламя горелки регулируют таким образом, чтобы спиртовой рекуперат равномерно кипел с образованием пара</p>		
<p>Ректификация Вариант 1: исходная концентрация спиртового рекуперата менее 25%</p>	<p>При наименьшей скорости вытекания дистиллята собирают 100 мл продукта и отмечают температуру; последующие фракции также собирают в объеме 100 мл, так, чтобы в последней фракции концентрация этанола не превышала 5%. Собирают три фракции продукта</p>	<p>Лабораторная ректификационная установка</p>	<p>Контроль процесса и объемов порций продукта</p>

Технологические стадии	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Вариант 2: исходная кон- центрация спиртового рекуперата более 25%</p>	<p>1-я фракция — при наименьшей скоро- сти вытекания продукта и температуре до 85 °С; 2-я фракция — при температуре до 95 °С; 3-я фракция — при температуре до 100 °С, причем по достижении этой температуры процесс продолжать еще в течение 5–6 мин. По окончании вы- ключить газ и воду, а из колбы слить кубовой остаток. Рассчитывают содержание абсолютного этанола по объему (миллилитры) при 20 °С в спиртовом рекуперате, полу- ченных фракциях продукта и устанав- ливают материальные потери. Данные переносят в табл.</p>	<p>Склянки- сборники дистилята (3–4 шту- ки) вместимостью 150 мл; мерный ци- линдр вместимостью 100 мл</p>	<p>Проверка объема и кон- центрации этанола в каж- дой фракции дистилята. Набор спиртомеров от 0 до 100%</p>

	2.15		
--	------	--	--

Таблица 2.15. Материальный баланс по абсолютному этанолу

Взято спиртового рекуперата				Получено				
Объем, мл	Температур	Концентрац	Объем абсолют	Фракция	Объем, мл	Температур	Концентрац	Объем абсолют
				1				
				2				
				3				
				Потери				
Всего				Всего				

Обучающие задачи

1. Какое количество воды потребуется для вытеснения этанола из 1 кг шрота и как осуществить рекуперацию?
2. Определить концентрацию этанола в рекуперате, если его плотность 0,9847 при температуре 25 °С.
3. Определить концентрацию этанола в рекуперате, если стеклянный спиртомер при температуре 18 °С опустился до деления 12.
4. Какой объем безводного этанола содержится в 200 л рекуперата при температуре 18 °С, если его концентрация в стандартных условиях 21%?
5. Какому количеству литров 96% этанола соответствует 80 л рекуперата концентрации 25% (условия стандартные).

Примеры решений

1. В зависимости от исходной концентрации этанола, взятой для экстракции, для полного вытеснения этанола из сырья необходимо взять 3–5-кратное количество воды по отношению к сырью, т.е. 3–5 л. Отработанное сырье в перколяторе заливают водой и после настаивания в течение 1,5 ч со скоростью перколяции получают рекуперат.

2. По табл. II ГОСТ против температуры 25 °С и плотности 0,9847 находят концентрацию 9%.
3. По табл. III ГОСТ против температуры 18 °С и показания стеклянного спиртомера 12 находят 12,40% — содержание этанола при 20 °С в процентах по объему.

4. По табл. V ГОСТ против концентрации 21% и температуры 18 °С находят множитель 0,2102, показывающий содержание безводного этанола по объему в 1 л спиртоводной смеси. Для определения объема безводного этанола в 200 л рекуперата множитель умножают на объем:

$$0,2102 \times 200 = 42,04 \text{ л безводного этанола.}$$

5. С помощью табл. V ГОСТ определяют объем безводного этанола в 80 л 25% рекуперата:

$$0,2500 \times 80 = 20 \text{ л.}$$

Зная, что 96 л безводного этанола содержатся в 100 л 96% этанола при 20 °С, находят, что 20 л безводного этанола содержатся в 20,82 л 96% этанола:

96 л безводного этанола — 100 л 96% этанола:

20 л безводного этанола — x л;

$x = 20,82$ л 96% этанола.

Задачи для контроля знаний

1. Сколько литров безводного этанола содержится в 40 л 15,1% рекуперата, отмеренного при 18 °С?
2. Определить концентрацию этанола в рекуперате, если стеклянный спиртомер при температуре 25 °С опустился до деления 9.
3. Имеется 10 л рекуперата 12%, 20 л — 20% и 40 л — 15%. Сколько нужно добавить 96% этанола, чтобы получить 100 л 40% этанола?
4. Сколько литров 90% этанола нужно добавить к 110 л рекуперата крепостью 10,5%, чтобы получить этанол крепостью 70%? Сколько литров 70% этанола будет получено в итоге при температуре 20 °С?
5. Какой объем занимают 190 кг этанола при 23 °С, если они содержат 20 кг безводного этанола? Чему равна концентрация этанола в процентах по массе и по объему?

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ ИЗМЕЛЬЧЕННОГО МАТЕРИАЛА.

СМЕШИВАНИЕ

Разделы учебной программы

- **Механические процессы и аппараты.** Измельчение твердых матери- лов. Назначение и виды. Измельчающие машины. Классификация, устройсто и принцип работы машин. Особенности измельчения материалов с клеточной структурой.
- **Классификация измельченного материала.** Сита и ситовой анализ. Способы грохочения. Устройство и принцип работы вращающихся, качающихся, вибрационных грохотов (гирационных и инерционных).
- **Смешивание твердых материалов.** Значение и применение смеси- вания твердых материалов в фармацевтической технологии. Виды, устройства и принципы работы смесителей.

3.1. ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ

Информационный материал

Измельчением называют процесс уменьшения размера частиц, со- провождаемый увеличением удельной поверхности.

Назначение измельчения в фармацевтической технологии:

- повышение биологической доступности и терапевтической эф- фективности лекарственных веществ в лекарственных формах;
- изменение физических свойств измельчаемых твердых тел в целях достижения необходимых параметров (сыпучесть, насыпная мас- са, объемная плотность);
- достижение равномерности распределения индивидуальных ком- понентов в многокомпонентных смесях;
- ускорение массообменных процессов (сушка, экстрагирование, растворение) и химических реакций.

Измельчение твердых тел в фармацевтической технологии может быть основной стадией, когда полученный измельченный материал помещают в упаковку и тем самым получают готовую лекарственную форму — порошок или сбор, либо вспомогательным процессом при получении таблеток, гранул, фито- и органопрепаратов в производстве лекарственных форм. В зависимости от конечных целей, дальнейшего использования, свойств измельчаемых материалов, измельчение проводят до получения порошков крупного, среднего и мелкого помола.

При выборе измельчающего оборудования следует учитывать структуру и физико-химические свойства сырья.

Структура твердых тел

В фармацевтической технологии измельчают твердые лекарственные и вспомогательные вещества минерального и органического происхождения. Все твердые вещества можно разделить в зависимости от структуры:

- на кристаллические;
- аморфные;
- вещества с клеточным строением.

Кристаллические вещества характеризуются анизотропией свойств, т.е. физические свойства — тепло-, электро-, светопроводность, и механические свойства у них различны в разных направлениях. Независимо от направления разрушающей силы кристаллические тела разрушаются по наименее прочным местам (плоскостям спаянности, дефектам кристаллических решеток).

Аморфные вещества (смолы, камеди, воски, парафин, прополис, ряд синтетических субстанций) не имеют определенной структуры. Аморфные тела изотропны, их физические свойства одинаковы по всем направлениям. При воздействии разрушающей силы они разрушаются по всевозможным направлениям, образуя изломы неправильной формы.

Материалы с клеточной структурой часто приходится измельчать в фармацевтической практике (лекарственное растительное сырье, сырье животного и биотехнологического

происхождения). Прочность высушенного растительного сырья зависит от гистологического строения (коры, корни, стебли, пластинка листа, цветки, плоды, семена). Рекомендуемые размеры частиц растительного сырья указаны в фармакопейных статьях.

При получении экстракционных препаратов из высушенного лекарственного растительного сырья тонкое измельчение нецелесообразно, так как при этом резко возрастает процент растительных клеток с раз-

рушенными клеточными стенками. В результате в извлечение поступает повышенное количество балластных веществ (белков, пектинов и др.), которые затрудняют дальнейшую его очистку. Свежее растительное сырье, а также органы и ткани животных измельчают в машинах раздавливающего и истирающего действия. Для получения сока растения или проведения экстракции в этом случае по возможности добиваются нарушения целостности мембран клеток, которые препятствуют экстракции. Лекарственное растительное сырье нужно измельчать все без остатка, так как содержание биологически активных веществ может быть различным в разных тканях растения. Вязкопластичное сырье (мумиё, прополис и т.п.) предварительно высушивают или замораживают, после чего оно становится хрупким.

Размеры частиц кристаллических лекарственных веществ заметно влияют на стабильность, биодоступность и проявление побочных эффектов. С позиций технологии дисперсность влияет на качество смешивания и сыпучесть. Порошки из микрочастиц обладают плохой сыпучестью. В связи с этим имеет значение нормирование дисперсности лекарственных веществ, прежде всего, мало, медленно и плохо растворимых.

Измельчение осуществляется в результате воздействия деформирующей силы (рис. 3.1). При измельчении различают:

- упругую деформацию;
 - пластическую деформацию (после преодоления предела упругости);
 - разрушение (после преодоления предела прочности наступает).
- В зависимости от прилагаемой силы различают измельчение:
- **объемное**, при котором приложенные силы перпендикулярны поверхности измельчаемого тела, оно испытывает сжатие, растяжение, изгиб, кручение и др.;
 - **поверхностное**, при котором в основном используется деформация сдвига, в этом случае на тело действуют две силы: одна перпендикулярно, другая — параллельно его поверхности.

В зависимости от размеров исходных и полученных в результате измельчения частиц различают измельчение:

- крупное;
- среднее;
- мелкое;
- тонкое;
- сверхтонкое (табл. 3.1).

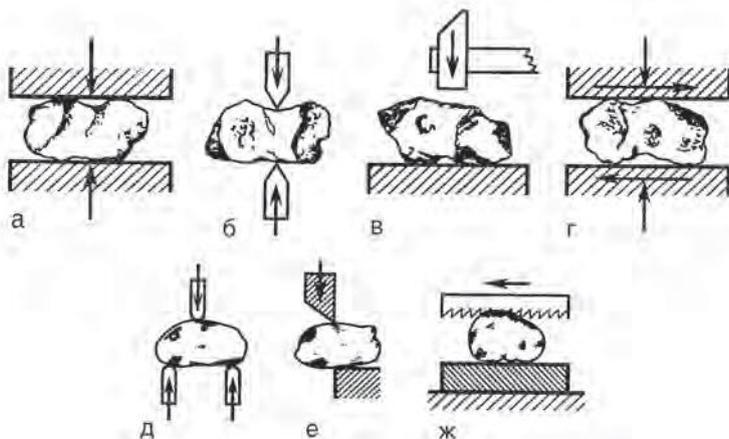


Рис. 3.1. Способы измельчения: а — раздавливание; б — раскалывание; в — удар; г — истирание; д — разламывание; е — изрезывание; ж — распиливание

Таблица 3.1. Классы измельчения и диаметр частиц (мм) до и после измельчения

Класс измельчения	D_H до измельчения, мм	d_H после измельчения, мм
Крупное (дробление)	1500–150	250–40
Среднее (дробление)	250–40	40–6
Мелкое (дробление)	25–3	6–1
Тонкое (размол)	10–1	1–0,075
Сверхтонкое (размол)	12–0,1	0,075–0,0001

Крупное измельчение в фармацевтической технологии практически не применяют.

Для характеристики процесса используют понятие «степень измельчения» i , показывающая отношение размера D частиц материала до измельчения к размеру частиц d после измельчения:

$$i = D/d.$$

Классификация измельчающих машин

- По способам измельчения:
 - изрезающего и распиливающего действия (траворезки, соломорезки, корнерезки, машины с дисковыми пилами);

- раздавливающего действия (гладковалковые дробилки — вальцовые мельницы, валковые дробилки с нарезной рифленой поверхностью);
- истирающе-раздавливающего действия (дисковые мельницы — эксцельсиор);
- ударного действия (молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы);
- ударно-истирающего действия (шаровые мельницы, вибромельницы);
- мельницы сверхтонкого помола (струйные, вибрационные).
- По степени измельченности материала:
 - дробилки — для крупного, среднего и мелкого дробления;
 - мельницы — для тонкого и коллоидного измельчения.
- По характеру рабочего инструмента:
 - дисковые;
 - шаровые;
 - роторные;
 - валковые;
 - молотковые и др.

Критерии выбора измельчающего оборудования. При выборе измельчающего оборудования учитывают в первую очередь физико-химические свойства измельчаемого материала:

- хрупкость;
- твердость;
- волокнистость для сырья с клеточной структурой;
- влажность;
- требующиеся размеры частиц.

От характеристик материала зависит способ разрушения, а следовательно, и применяемое оборудование. Связь структурно-механических свойств материалов и рекомендуемых методов измельчения представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Рекомендуемый способ измельчения материалов различных видов

Вид материала	Способ измельчения
Твердый и хрупкий	Раздавливание, удар
Твердый и вязкий	Раздавливание, истирание
Хрупкий, средней твердости	Удар, раскалывание и истирание
Вязкий, средней твердости	Истирание или удар
Волокнистый с клеточной структурой	Изрезывание, истирание

При выборе типа машины следует учитывать преимущественный способ измельчения, а также получаемую дисперсность измельченного материала (табл. 3.3 и 3.4).

Таблица 3.3. Классификация измельчающих машин в зависимости от способа измельчения

Способ измельчения	Типы машин
Изрезывание	Траво-, корнерезки
Раздавливание	Валковые дробилки
Истирание и раздавливание	Дисковые мельницы, валки
Удар	Молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы
Удар, истирание	Шаровые, вибрационные мельницы

Таблица 3.4. Классы измельчения в различных типах машин

Класс измельчения	Типы машин
Крупное дробление	Траворезки
Среднее дробление	Конусные, валковые дробилки, траво- и корнерезки
Мелкое дробление	Валковые, молотковые, ударно-центробежные мельницы
Тонкое измельчение	Ударно-центробежные, шаровые мельницы
Сверхтонкое измельчение	Вибрационные, струйные, коллоидные мельницы, криогенные

Принцип работы шаровой мельницы. Шаровую мельницу применяют для тонкого измельчения. Барабан шаровой мельницы (рис. 3.2, а) насажен на вал и приводится в движение электромотором. В барабан через крышку загружают измельчаемый материал и мелющие тела — стальные или фарфоровые шары диаметром 25–150 мм. Барабан загружают на 40–45% объема. При вращении шары поднимаются по направлению вращения и падают по параболическим траекториям (рис. 3.2, б). Измельчение материала происходит при падении шаров в результате удара и истирания. Ускорение вращения приводит к увеличению центробежной силы, при этом вращение шаров происходит вместе с барабаном без измельчения материала. При критическом

числе оборотов ($n_{кр}$) падение шаров прекращается. Показатель $n_{кр}$ рассчитывают по формуле:

$$n_{кр} = \sqrt{\frac{1800}{D}} = \frac{42,4}{\sqrt{D}} \text{ об./мин.}$$

Рабочее число оборотов составляет 75% критического и находится в пределах (с учетом всех слоев шаров):

$$n_{раб} = \frac{32}{\sqrt{D}} \text{ до } \frac{37}{\sqrt{D}} \text{ об./мин.},$$

где n — число оборотов барабана в минуту; D — внутренний диаметр барабана, м.

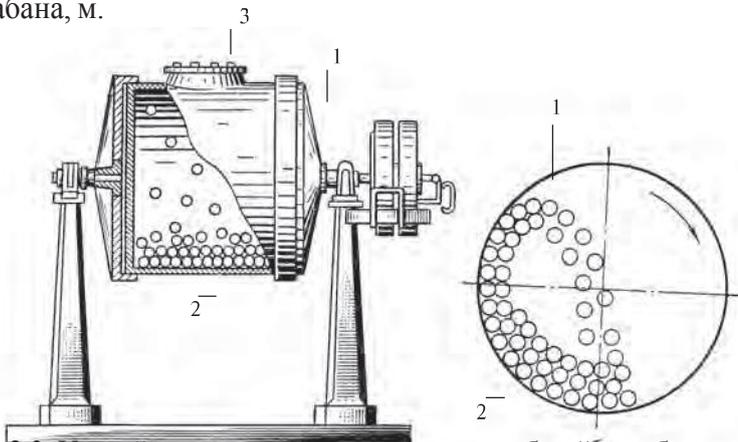


Рис. 3.2. Устройство шаровой мельницы: а — общий вид; б — направление движения шаров; 1 — барабан; 2 — шары; 3 — загрузочный люк

3.2. КЛАССИФИКАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСПЕРСНОСТИ. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ. СМЕШИВАНИЕ СЫПУЧИХ МАТЕРИАЛОВ

При измельчении твердых материалов далеко не всегда удается за один производственный цикл получить материал с частицами заданных размеров. Для дальнейшей переработки из него приходится выделять определенную фракцию.

Размеры исходных частиц лекарственных и вспомогательных веществ, а также размеры полупродуктов (например, гранулята) влияют на стабильность, эффективность, безопасность, стандартность и технологию лекарственной формы (порошки, сборы, таблетки).

Разделение исходных продуктов на фракции в целях использования фракции с определенным диапазоном размеров — очень важная часть управления производственным процессом и качеством выпускаемой продукции.

Для фракционирования продуктов на фармацевтическом производстве используют классификаторы:

- **механические**: движение материала осуществляется вдоль разделяющей поверхности;
- **пневмокласификаторы**: несущей средой служит газ, используются в процессах, связанных с псевдоожижением и пневматической сушкой;
- **гидравлические**: несущая среда — жидкость, применяются в случаях, когда увлажнение материала не приводит к его порче и необходимо для лучшего разделения фракционируемого материала.

Механическая (ситовая) классификация

Массу сыпучих частиц наиболее часто разделяют на фракции с помощью сит. Метод быстрый, удобный, при сухом разделении пригоден для крупных производств.

Классификация установок для просеивания в зависимости от конструкции:

- барабанные;
- качающиеся;
- вибрационные.

Классификация сит по типу рабочей поверхности:

- плетеные (шёлковые, металлические);
- штампованные;
- колосниковые.

Плетеные сита (рис. 3.3, а) получают переплетением тонких нитей или проволоки. Используют натуральный шелк, синтетические мате-

риалы (капрон), специальные сорта нержавеющей стали, латунь, фосфористую бронзу. Переплетение соответствует «формуле сита», по которой ширина отверстий сетки составляет $6/n$; толщина нитей — $4/n$; где n — число нитей, приходящихся на 1 см полотна (по длине). Согласно «формуле сита» ширина отверстий сетки должна быть в 1,5 раза боль-

ше толщины нити (6:4). Плетеные сита малопрочны. Их сетки легко вытягиваются, нити сдвигаются, в результате чего нарушается первоначальная правильность размеров отверстий. Для повышения прочности проволоочные сетки прессуют под большим давлением, благодаря чему в местах перекрещивания проволока сминается и закрепляется (рис. 3.3, б). В некоторых случаях тонкую проволоку и шелковые нити подкрепляют металлической сеткой более прочной и с более крупными отверстиями.

Номер шелкового сита соответствует числу отверстий на 1 см

ткани (61, 49, 38, 32, 23). Номер металлического сита соответствует размеру стороны отверстия на просвет (0,5).

Штампованные сита — сита в виде металлических листов толщиной 2 мм с проштампованными (пробитыми) отверстиями круглой, овальной или квадратной формы размером 0,5–10 мм (рис. 3.3, в). Такие сита прочные, они широко применяются в промышленности, но имеют довольно крупные отверстия — не менее 0,3 мм. Номер штампованного сита соответствует диаметру отверстия в миллиметрах, умноженному на 10.

Колосниковые сита применяют редко, в основном в мельницах, работающих по принципу удара (рис. 3.3, г). Они представляют собой сочетание металлических (чугунных, стальных) пластин и обладают исключительной прочностью.

Номинальные размеры отверстий стандартных сит по международному стандарту ISO 3310-1, а также по Европейской фармакопее и

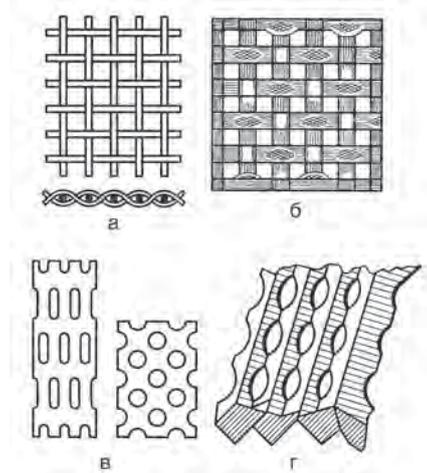


Рис. 3.3. Виды сеток сит: а, б — плетеные сетки; в — штампованные; г — колосниковые

Фармакопее США приведены в ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ».

Этот документ регламентирует также **классификацию порошков по измельченности**, в зависимости от размера отверстий сит (мкм), через которые проходит анализируемый порошок:

- **очень крупный порошок** — не более 40% проходит через сито с отверстиями 1400 мкм;

- **крупный порошок** — 95% проходит через сито с отверстиями 1400 мкм и не более 40% — через сито с отверстиями 355 мкм;
- **среднемелкий порошок** — 95% проходит через сито с отверстиями 355 мкм и не более 40% — через сито с отверстиями 180 мкм;
- **мелкий порошок** — 95% проходит через сито с отверстиями 180 мкм и не более 40% — через сито с отверстиями 125 мкм;
- **очень мелкий порошок** — 95% проходит через сито с отверстиями 125 мкм и не более 40% — через сито с отверстиями 90 мкм.

Смешивание

Смешивание — механический процесс, в результате которого исходные отдельные компоненты равномерно распределяются в объеме и образуют однородную смесь. Однородность смешивания зависит от правильности подбора оборудования, размеров частиц исходного сырья, длительности процесса и др.

3.3. МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС

Согласно закону сохранения массы, количество исходных материалов, взятых для производства препарата, должно быть равно количеству полученных продуктов, которые, в свою очередь, включают готовый продукт и побочные продукты.

На практике масса полученных продуктов всегда меньше массы исходных материалов, поскольку каждое производство сопровождается материальными потерями различного происхождения (несовершенство технологического процесса, физические потери и др.). Взаимосвязь между количеством исходных материалов, готового продукта, побочных продуктов, отходов и материальных потерь выражается следующим уравнением (уравнение материального баланса):

$$g_1 = g_2 + g_3 + g_4 + g_5,$$

где g_1 — исходные материалы; g_2 — готовый продукт; g_3 — побочный продукт; g_4 — отходы; g_5 — материальные потери.

Материальный баланс может быть составлен:

- по массе одного из веществ, участвующих в процессе, или на сумму всех веществ (суммарный);
- по сумме экстрактивных веществ — для растительного сырья;
- по абсолютному спирту — для спиртовых извлечений;
- на одну стадию, операцию или загрузку;
- на единицу времени (час, смена, сутки);
- на единицу готового продукта (например, на 100 кг).

Материальный баланс имеет большое практическое значение, так как в нем отражается качество технологического процесса. На основании уравнения материального баланса рассчитывают:

- выход;
- трату;
- расходные коэффициенты;
- расходные нормы.

Выход (η) — отношение количества готовой продукции (g_2) к количеству исходных материалов (g_1) в процентах:

$$\eta = (g_2/g_1) \times 100\%.$$

Технологическая трата (ε) — отношение материальных потерь (g_5) к массе исходных материалов (g_1), выраженное в процентах:

$$\varepsilon = (g_5/g_1) \times 100\%.$$

Расходный коэффициент ($K_{расх}$) — отношение суммарной массы исходных сырьевых материалов (g_1) к массе полученного готового продукта (g_2):

$$K_{расх} = g_1/g_2.$$

Расходная норма ($N_{расх}$) — произведение расходного коэффициента на количество ингредиентов прописи:

$$N_{расх} = K_{расх} \times n.$$

Если в технологическом процессе образуются побочные продукты и отходы, они учитываются при расчетах следующим образом:

$$\eta = \frac{g_2}{g_1 - g_3} \cdot 100\%;$$

$$\varepsilon = \frac{g_4 + g_5}{g_1} \cdot 100\%;$$

$$K_{расх} = \frac{g_1 - g_3}{g_2} \cdot 100\%.$$

Лабораторная работа 3.1. Измельчение твердых кристаллических тел

Задание

1. Измельчить в шаровой мельнице кислоту борную, натрия хлорид или другое кристаллическое вещество (табл. 3.5).
2. Просеять порошок через сито 0,5 мм, полученные результаты оформить в виде таблицы (табл. 3.6).

3. Составить материальный баланс по стадиям (измельчение, просеивание) и общий. Найти выход, трату и расходный коэффициент. Сделать заключение об эффективности процессов измельчения и просеивания.
4. Рассчитать критическое и рабочее число оборотов данной шаровой мельницы.

Выполнение лабораторной работы

Рекомендации даны в табл. 3.5. Результаты фракционирования оформляют в виде табл. 3.6.

Таблица 3.5. Измельчение твердых кристаллических тел

Стадии и операции технологического процесса (ТП)	Описание действия	Чем воспользоваться
Подготовка материала	Исходный материал взвешивают (g_1) и просеивают. Полученные данные записывают в табл. 3.6	Весы ручные, технические, разновесы, сито с приемником и крышкой, диаметр отверстий сетки 0,5 мм, лабораторный встряхиватель, сито-трясун
Измельчение	Затем порошок (кислоту борную, сахар и др.) загружают внутрь барабана шаровой мельницы вместе с шарами и плотно	Лабораторная шаровая мельница, целлулоидная пластинка

	<p>закрывают люк крышкой. Включают электродвигатель на 20 мин. Через 5–8 мин после окончания мельницы выгружают измельченный продукт и взвешивают (g2)</p>	
<p>Просеивание</p>	<p>Измельченный материал просеивают, отдельно взвешивают просев и отсев для составления материального баланса</p>	<p>Сито с приемником и крышкой, диаметр отверстий сетки 0,5 мм, лабораторный встряхиватель, сито-трясун</p>

Таблица 3.6. Результаты ситового анализа крупнокристаллического материала до и после измельчения

Размер частиц, мм	До измельчения		После измельчения	
	M_1	%	M_2	%
Навеска				
>0,5				
<0,5				

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Разделы учебной программы

- **Порошки.** Определение. Классификация порошков по составу, методу применения, характеру дозирования. Требования к порошкам. Технологическая и аппаратурная схемы получения порошков в условиях фармацевтического производства. Оценка качества порошков: однородность, точность дозирования, сыпучесть и др. Дозирование, фасовка и упаковка порошков в условиях промышленного производства и в аптеке. Условия и сроки хранения порошков. Особенности оформления и маркировки порошков с ядовитыми и наркотическими веществами.
- **Сборы.** Определение. Виды сборов. Брикетированные и прессованные сборы. Сборы в однодозовых упаковках. Технологическая и аппаратурная схемы производства. Показатели качества, стандартизация. Фасовка, упаковка. Условия хранения и сроки годности. Номенклатура лекарственных сборов.
- **Таблетки.** Определение. Характеристика. Классификации. Состав таблеток. Основные группы и номенклатура вспомогательных веществ, применяемых в производстве таблеток. Технологические характеристики и схемы получения таблеток. Влияние технологических характеристик прессуемых материалов на возможность применения прямого прессования или прессования с использованием гранулирования. Прямое прессование. Получение таблеток с использованием гранулирования. Гранулирование сухое (брикетирование, компактирование), влажное (продавливанием, окатыванием, во взвешенном слое, распылительным высушиванием). Анализ гранулята. Аппаратурные схемы получения таблеток, используемое оборудование. Смесители. Грануляторы. Таблетирование. Виды и устройства таблеточных машин: ударные, ротационные. Принцип работы.
- **Таблетки, покрытые оболочками.** Цели нанесения оболочек и способы нанесения. Тритурационные таблетки. Оценка качества таблеток. Фасовка и упаковка таблеток.

- **Капсулы.** Определение и характеристика. Классификация. Требования к капсулам. Способы получения мягких и твердых желатиновых капсул (погружением, роторно-матричный, капельный). Наполнение капсул лекарственными веществами. Оценка качества капсул (средняя масса капсул и отклонения от нее, прочность и распадаемость капсул, скорость высвобождения лекарственных веществ). Упаковка. Маркировка. Хранение.

Информационный материал

К твердым лекарственным формам промышленного производства относятся:

- порошки;
- сборы;
- гранулы;
- таблетки;
- драже;
- капсулы;
- пеллеты.

Технологические этапы получения твердых лекарственных форм взаимосвязаны (рис. 4.1). Измельченные и фракционированные сыпучие материалы после упаковки (контейнеры из полиэтилена высокой плотности, саше, пакеты, коробки) представляют собой лекарственную форму: порошки или сборы.

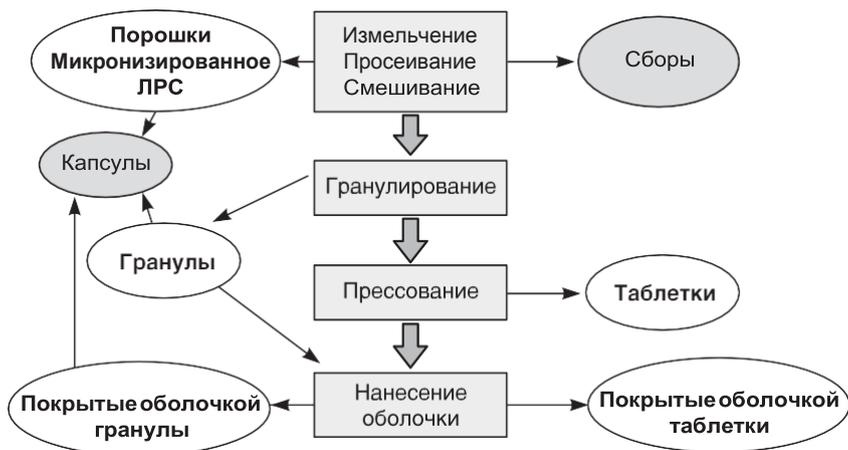


Рис. 4.1. Взаимосвязь технологических этапов получения твердых лекарственных форм

После дальнейшей технологической переработки порошков (гранулирование, прессование, покрытие оболочкой) получают гранулы, таблетки, покрытые таблетки. Медицинские капсулы производят с помощью специальных технологий, они служат контейнерами для дозированных порошков, гранул, полимерных микроносителей, микро-таблеток, таблеток, масляных растворов и паст.

4.1. ПОРОШКИ. СБОРЫ

Информационный материал Порошки (*Pulveres*)

Порошки — твердая сыпучая лекарственная форма, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ с частицами не более 160 мкм. Порошки бывают простые (*P. simplicis*), сложные (*P. compositi*), а также дозированные и недозированные.

Согласно ОФС.1.4.1.0010.15, в зависимости от способа применения различают порошки:

- для наружного применения;
- местного применения;
- приготовления растворов или суспензий для наружного применения;
- приготовления растворов или суспензий для местного применения;
- приготовления растворов или суспензий для парентерального применения;
- приготовления глазных капель (и глазных примочек);
- приема внутрь;
- приготовления растворов, капель или суспензий для приема внутрь, среди них различают порошки шипучие, предназначенные для растворения в воде перед применением;
- ингаляций.

Сборы (*Species*)

Сбор (ОФС.1.4.1.0020.15) — смесь нескольких видов резаного и круп-

но измельченного лекарственного растительного сырья (кроме сильнодействующих растений) иногда с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения.

Сборы бывают дозированные, недозированные, а также для приема внутрь, наружного применения, курения.

Лекарственное растительное сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности. Измельченность сырья, входящего в состав сборов, должна соответствовать требованиям нормативной документации на лекарственное растительное сырье. После измельчения лекарственного растительного сырья мелкие частицы в виде пыли отсеивают сквозь сито с отверстиями 0,18 мм.

При приготовлении сбора сырье смешивают до получения равномерной смеси. Растворимые в воде или этиловом спирте субстанции вводят в сбор при перемешивании путем опрыскивания смеси лекарственного растительного сырья с последующим высушиванием при низких температурах.

Показатели качества сборов:

- внешние признаки сырья;
- микроскопия;
- качественные реакции;
- содержание биологически активных веществ;
- влажность;
- содержание золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте;
- измельченность;
- содержание примесей;
- однородность массы для дозированного и недозированного сбора;
- зараженность вредителями запасов;
- радионуклиды;
- тяжелые металлы;
- остаточные количества пестицидов;
- микробиологическая чистота.

При проведении испытаний руководствуются предписаниями и нормами соответствующих ОФС.

Лабораторная работа 4.1. Получение сложного порошка

Задание

1. Измельчить по отдельности в шаровой мельнице компоненты смеси (табл. 4.2).
2. Просеять измельченные порошки через сито № 0,5.
3. Смешать подготовленные компоненты в лабораторном смесителе

или в шаровой мельнице без шаров при небольшом числе оборотов.

Выполнение лабораторной работы

Рекомендации приведены в табл. 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1. Получение сложных порошков

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Подготовка материала	Исходные вещества взвешивают	Весы ручные, разновес или лабораторные электронные весы
Измельчение	Порошки загружают внутрь барабана шаровой мельницы вместе с шарами и плотно закрывают люк крышкой. Включают электродвигатель на 20 мин. Через 5–8 мин после остановки мельницы выгружают измельченный продукт и взвешивают	Лабораторная шаровая мельница, целлулоидная пластинка
Просеивание	Измельченный до среднетонкого порошка материал просеивают, отдельно взвешивают просев и отсеив для составления материального баланса	Сито с приемником и крышкой, диаметр от-верстий сетки 0,5 мм, лабораторный встряхи- ватель, сито-трясун
Смешивание	Измельченные исходные вещества за-гружают в смеситель и перемешивают. Сильнодействующие вещества сначала отдельно смешивают с частью порош- кообразной массы, затем добавляют к общей массе порошков,	Лабораторный смеси- тель или шаровая мель- ница без шаров

	тщательно перемешивают до получения однородной смеси	
Вторичное смешивание	Изготовленный сложный порошок про-сеивают и вторично перемешивают	То же
Контроль качества	Количественное содержание ингредиентов, однородность, размер частиц, средняя масса и отклонения от нее, потеря в массе при высушивании. Дозированные порошки должны соответствовать требованиям ОФС «Однородность дозирования» и ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	Микроскоп, весы, набор сит
Фасовка и упаковка	В зависимости от физико-химических свойств, особенно гигроскопичности, порошки помещают в пакеты. На этикетке указываются фамилия, имя, отчество студента, группа, наименование препарата на русском и латинском языках, количество	Бумажные пакеты, картонные коробки, стеклянные банки с навинчивающимися колпачками

Таблица 4.2. Составы порошков, рекомендуемых для проведения лабораторных работ

Наименование лекарственного средства	Состав на 100 г порошка, г		Применение
Соль карловарская искусственная	Натрия сульфат высушенный	44	Слабительное средство
	Натрия гидрокарбонат	36	
	Натрия хлорид	18	
	Калия сульфат	2	
Микстура от кашля для взрослых	Экстракт термопсиса сухой	0,6	Отхаркивающее, противокашлевое средство
	Экстракт солодкового корня сухой	2,0	
	Натрия гидрокарбонат	4,0	
	Натрия бензоат	4,0	
	Аммония хлорид	2,0	
	Масло анисовое	0,05	
	Сахар	10,0	
Присыпка детская	Цинка оксид (цинка окись)	10	Для наружного применения
	Крахмал картофельный	10	
	Тальк	80	

Обучающие задачи

1. Рассчитать критическое и рабочее число оборотов для шаровой мельницы с барабаном диаметром 0,3 м.
2. При измельчении 100 г кислоты борной на лабораторной шаровой мельнице получено 98 г измельченного продукта. После просеивания получили просев в количестве 78 г и отсев 16,6 г. Составить материальный баланс по стадиям (измельчение, просеивание) с учетом отходов. Найти выход (n), трату (z) и расходный коэффициент ($K_{расх}$).
3. При производстве соли карловарской искусственной вместо 100г

получено 99,7 г готового продукта. Написать уравнение материального баланса, определить выход, трату, расходный коэффициент. Составить расходные нормы на получение 100 г готового продукта.

Примеры решений

1.

$$n_{кр} = \frac{42,4}{\sqrt{0,3}} = \frac{42,4}{0,547} = 77 \text{ об./мин};$$

$$n_{\text{раб}} = \frac{32}{\sqrt{0,3}} \text{ до } \frac{37}{\sqrt{0,3}} = 59-69 \text{ об/мин.}$$

92

технология

Фармацевтическая

2. Уравнение материального баланса на стадии измельчения:

$$100,0 = 98,0 + 2,0;$$

$$\eta = \frac{98,0}{100,0} \cdot 100 = 98\%;$$

$$\varepsilon = \frac{2,0}{100,0} \cdot 100 = 2\%;$$

$$K_{\text{расх}} = \frac{100,0}{98,0} = 1,02.$$

Уравнение материального баланса на стадии просеивания:

$$98,0 = 78,0 + 16,6 + 3,4;$$

$$\eta = \frac{78,0 + 16,6}{98,0} \cdot 100 = 96,53\%;$$

$$\varepsilon = \frac{3,4}{98,0} \cdot 100 = 3,47\%;$$

$$K_{\text{расх}} = \frac{98,0}{78,0 + 16,6} = 1,036.$$

Общий материальный баланс с учетом отходов:

$$100,0 = 78,0 + 16,6 + 5,4;$$

$$\eta = \frac{78,0 + 16,6}{100,0} \cdot 100 = 94,60\%;$$

$$\varepsilon = \frac{5,4}{100,0} \cdot 100 = 5,40\%;$$

$$K_{\text{расх}} = \frac{100,0}{78,0 + 16,6} = 1,057.$$

3. Уравнение материального баланса:

$$100,0 = 99,7 + 0,3;$$

$$\eta = \frac{99,7}{100,0} \cdot 100 = 99,7\%;$$

$$\varepsilon = \frac{0,3}{100,0} \cdot 100 = 0,3\%;$$

$$K_{\text{расх}} = \frac{100,0}{99,7} = 1,003.$$

Глава 4. Технология лекарственных форм. Твердые лекарственные формы

93

Для составления расходных норм следует количество всех ингредиентов прописи умножить на расходный коэффициент 1,003. Исходные вещества и сложный порошок просеивают через сито с отверстиями диаметром 0,2 мм.

Задачи для контроля знаний

1. При измельчении 50 кг цинка оксида на шаровой мельнице получено 49,4 кг готового продукта. После просеивания получили просев в количестве 43,9 кг и отсеяв 4,2 кг.
 - Составьте материальный баланс по стадиям с учетом отсева. Определите выход, трату и расходный коэффициент. Сделайте вывод об организации производственного процесса.
 - Составьте проект аппаратурной схемы производства, объясните принципы работы оборудования.
2. Расходный коэффициент на стадии измельчения 100 г кристаллического материала на лабораторной шаровой мельнице составил 1,13, а на стадии просеивания было получено 76 г просева и 9 г отсева.
 - Рассчитайте материальный баланс по стадиям.
 - Составьте проект технологической и аппаратурной схем производства. Охарактеризуйте факторы, влияющие на измельчение и фракционирование.
3. Составьте проект технологической и аппаратурной схем получения детской присыпки. Обоснуйте выбор оборудования для измельчения и просеивания.
4. Составьте проект технологической схемы производства грудного сбора следующего состава: ромашки цветки 20%, багульника побегов 20%, календулы цветки 20%, фиалки трава 20%, солодки корни 15%,

мяты перечной листья 5%. Обоснуйте выбор оборудования для измельчения и просеивания лекарственного растительного сырья.

4.2. ТАБЛЕТКИ (TABULETTAE)

Информационный материал

Таблетки (ОФС.1.4.1.0015.15) — твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением вспомогательных веществ или без них (табл. 4.3, 4.4). Таблетки иногда получают формованием смеси лекарственных и вспомогательных веществ.

Таблетки обычно представляют собой прямые круглые цилиндры с плоской или двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, цельными краями. Бывают таблетки другой формы, например, овальной, многоугольной и др. Возможно наличие фаски. Масса таблеток составляет 0,05–0,6 г, диаметр — от 3 до 25 мм, типоразмеры таблеток отражены в ОСТ 64-072-89.

Таблица 4.3. Характеристика лекарственной формы таблетки

Требования к лекарственной форме	Преимущества	Недостатки
<p>Точность дозирования. Стабильность при хранении.</p> <p>Распадаемость при контакте с жидкой средой. Удовлетворительные органолептические свойства.</p> <p>Механическая прочность. Биологическая безопасность.</p>	<p>Автоматизация производства.</p> <p>Точность дозирования. Удобство отпуска, хранения, транспортировки, приема. Стабильность, возможность ее повышения.</p> <p>Возможность маскировки неприятных органолептических свойств.</p>	<p>Относительно медленное наступление действия лекарственных веществ. Невозможность введения тяжелым больным (обморк), детям. Использование в составе таблеток вспомогательных веществ.</p> <p>Проявление побочного действия лекарственных</p>

Биоэквивалентность	Возможность модификации высвобождения лекарственных веществ	веществ в зоне растворения
--------------------	---	----------------------------

Структура таблеток определяется технологией получения и представлена на рис. 4.2.

Классификация таблеток

- По структуре:
 - без оболочки;
 - покрытые оболочкой;
 - тритурационные;
 - матричные;
 - многослойные.

Таблица 4.4. Основные группы вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток

Название группы	Назначение	Вещества	Количество, % от общей массы
Наполнители (разбавители)	Получение определенной массы таблетки при небольшой дозировке лекарственного вещества	Глюкоза, лактоза, сахароза, крахмал, декстрин, натрия хлорид, глицин, кальция фосфат двузамещенный и др.	Не нормируется
Разрыхлители (дизинтегранты)	Механическое разрушение таблетки в жидкой среде		5–10%, твин-80 (не более 1%)
набухающие		Амиллопектин, ультраамиллопектин, агар-агар, кислота альгиновая и ее соли, МЦ, NaКМЦ, желатин	Количество не нормируется
газообразующие		Смесь натрия гидрокарбоната с кислотой лимонной или виннокаменной	Количество не нормируется
улучшающие смачиваемость и водопроницаемость		Крахмал, твин-80	1–5%

<p>Склеивающие (связывающие, гранулирующие)</p>	<p>Улучшение прессуемости таблетуемых масс, увеличение прочности гранул и таблеток</p>	<p>Вода, этанол, крахмальный клейстер, сироп сахарный, водные растворы желатина. МЦ, NaКМЦ, кислота альгиновая и натрия альгинат; спиртовые растворы этилцеллюлозы; спиртовые и водные растворы оксипропилметилцеллюлозы и поливинилпирролидона и др.</p>	<p>1–5%</p>
--	--	---	-------------

Название группы	Назначение	Вещества	Количество, % от общей массы
Скользящие			
собственно скользящие	Улучшение сыпучести гра- нулятов	Крахмал, тальк, полиэтиленоксид, аэросил	Тальк— не более 3%, аэросил— не более 10%, стеариновая кислота, стеараты — не более 1%
смазывающие	Облегчение выталкивания таблетки из матрицы	Кислота стеариновая, кальция и магния стеараты	
противоприлипающие	Предотвращение налипания масс на пуансоны и стенки матрицы	Тальк, крахмал, кальция и магния стеараты, кислота стеариновая, полиэтиленоксид	
Красители	Обозначение терапевтической группы или выделение препарата, содержащего ядовитые вещества	Индиго, окрашенные сахара, хло- рофилл, каротиноиды и др.	В Российской Федерации в лекарственных препаратах запрещено применение амаранта, эритрозина и

			тартра- зина
Пролонгаторы	Удлинение периода дей- ствия лекарственного вещества	Этилцеллюлоза, гидроксипропил- метилцеллюлоза, производные акриловой кислоты, поливинила- цетат, поливинилпирролидон и др.	Количество не норми- руется

Примечание. МЦ — метилцеллюлоза, NaКМЦ — натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.



Глава 4. Технология лекарственных форм. Твердые лекарственные формы 97

1 2 3 4 5

Рис. 4.2. Структура таблеток: 1 — непокрытые; 2 — покрытые; 3 — тритурационные; 4 — каркасные; 5 — многослойные

- По характеру высвобождения фармацевтической субстанции:
 - с обычным высвобождением;
 - кишечнорастворимые;
 - с пролонгированным высвобождением;
 - с модифицированным (нестандартным) высвобождением:
 - ✧ замедленным непрерывным;
 - ✧ прерывистым (пульсирующим);
 - ✧ отсроченным;
 - ✧ ускоренным.
- По способу применения:
 - таблетки, которые проглатывают целыми;
 - таблетки жевательные;
 - применяемые после предварительного приготовления на их основе жидких лекарственных форм:
 - ✧ растворимые;
 - ✧ диспергируемые;
 - ✧ шипучие;
 - для применения в полости рта:
 - ✧ таблетки подъязычные (сублингвальные);
 - ✧ щечные (трансбуккальные);
 - ✧ для рассасывания;
 - диспергируемые в полости рта;
 - вагинальные;
 - для имплантаций.

Технология производства таблеток

Таблетирование — сложный технологический процесс, который складывается из ряда стадий. В зависимости от наиболее важных свойств таблетлируемого материала, а именно от сыпучести, прессуемости и способности к сегрегации, технологический процесс может изменяться. В настоящее время наиболее распространены таблетирование с предварительным гранулированием (влажным или сухим) и прямое

прессование, когда прессуют таблетки из смеси порошкообразных лекарственных и вспомогательных веществ. В настоящее время прямым прессованием получают около 15% таблеток.

Подготовка исходных ингредиентов

Если таблеточная масса обладает хорошей сыпучестью, прессуемостью, однородна по составу и не прилипает к пресс-инструменту, таблетки можно получать прямым прессованием. В противном случае для улучшения перечисленных свойств смесь ингредиентов гранулируют и затем прессуют на таблеточных машинах.

Оценка технологических показателей таблеточной массы.

Определяют следующие технологические показатели таблеточной массы:

- сыпучесть;
- гранулометрический состав;
- насыпную (объемную) плотность;
- прессуемость и др.

Фракционный (гранулометрический) состав. Фракционный состав, или распределение частиц порошка по степени измельчения, оказывает определенное влияние на сыпучесть, а следовательно, на ритмичность работы таблеточной машины, стабильность массы получаемых таблеток, точность дозировки лекарственного вещества, а также на качественные характеристики таблеток.

Одним из методов определения фракционного состава полупродукта на фармацевтическом производстве является ситовый анализ. 100 г исследуемого порошка (гранулята) просеивают через набор из пяти последовательно собранных сит (диаметр отверстий 3; 2; 1; 0,5; 0,25 мм). Навеску материала помещают на самое крупное (верхнее) сито, и весь комплект сит встряхивают вручную или на аппарате для встряхивания в течение 5 мин. Затем сита снимают одно за другим, материал, оставшийся на каждом сите, взвешивают. Просеивание считается законченным, если количество материала, проходящего сквозь сито (просев) при дополнительном встряхивании в течение 1 мин, меньше 1% массы материала, оставшегося на сите.

Насыпная (объемная) плотность. Насыпную плотность —

массу единицы объема порошка — определяют путем свободного насыпания порошка в определенный объем с последующим стандартным уплотнением. Насыпная плотность зависит от фракционного состава, плотности частиц порошка (гранул), их влажности. По значению насыпной плотности можно прогнозировать объем матричного канала. Прибор для определения максимальной насыпной плотности состоит из осно-

вания, на котором размещен электродвигатель и подставки для цилиндра (рис. 4.3). В сухой цилиндр на 100 или 250 мл помещают без уплотнения навеску испытуемого материала массой 20 г с точностью до 0,01 г. Аккуратно закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем до уплотнения V_0 с точностью до ближайшего деления. Стеклоцилиндр устанавливают на подставку и неподвижно закрепляют. Тумблером на задней панели включают прибор. Время работы задают нажатием кнопок на приборной панели в формате час/минуты/секунды (например, для 5 мин — 00/05/00). После начала измерения на дисплее отображается заданное время и ведется обратный отсчет.



Рис. 4.3. Прибор для определения максимальной насыпной плотности порошков

После окончания работы прибора фиксируют объем, занимаемый гранулятом после уплотнения (V_1), затем мерный цилиндр снимают с подставки.

Максимальную насыпную плотность рассчитывают по формуле:

$$\rho_n = \frac{m}{v},$$

где ρ_n — насыпная плотность, кг/м³; v — объем порошка в цилиндре после утряски, м³; m — масса сыпучего материала, кг.

Полученные результаты можно использовать для вычисления коэффициента прессуемости по формуле:

$$\text{Коэффициент прессуемости} = 100 \times \left(\frac{V_0 - V_1}{V_0} \right),$$

где V_0 — начальный объем порошка; V_1 — объем порошка после уплотнения.

Сыпучесть. Способность порошкообразной системы высыпаться из емкости под силой собственной тяжести и равномерно заполнять



Рис. 4.4. Прибор для определения сыпучести и угла естественного откоса

матричный канал называется сыпучестью. Материал с низкой сыпучестью задерживается в воронке, что нарушает ритм его поступления в матрицу. Следовательно, заданная масса и плотность таблетки будут колебаться. Сыпучесть таблеточной массы (порошка, гранулята) определяет технологическую схему получения таблеток. Порошки с хорошей сыпучестью пригодны для прямого прессования, порошки с плохой сыпучестью необходимо гранулировать. Параметры работы таблеточной машины (например, скорость вращения ротора) определяются сыпучестью таблетуемой массы. Сыпучесть, в свою очередь, зависит от влаж-

ности порошка, формы частиц и рельефа поверхности, а также гранулометрического состава.

Сыпучесть определяют по скорости высыпания определенного количества материала (100 г) из металлической или стеклянной воронки со строго заданными геометрическими параметрами или по углу естественного откоса.

В приборе для испытания материалов на сыпучесть предусмотрена вибрация конусной стандартной воронки.

Включают прибор с помощью тумблера на задней панели. Выбирают дозирование по массе и с помощью кнопок на приборной панели задают нужную массу с точностью до 0,01 г. Точную навеску гранулята массой 100 г помещают в воронку. Для начала измерения нажимают кнопку «Start». После последовательного открытия и закрытия пласти-

отверстия воронки на дисплее отображаются два значения — время высыпания (c) и скорость высыпания гранулята (г/с). Сыпучесть рассчитывают по формуле:

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

где V — сыпучесть, кг/с; m — масса навески, кг; t — полное время опыта, с.

Проводят 5 повторных измерений и окончательный результат вычисляют по формуле:

$$V_c = \frac{\sum V}{n},$$

где n — число опытов.

При определении сыпучести порошков с малой насыпной плотностью допускается использование навески массой 30,0 г.

С помощью прибора (см. рис. 4.4) определяют также угол естественного откоса — угол между образующей конуса из сыпучего материала и горизонтальной плоскостью. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах — от 25 до 70° по ОФС 42-0137-09 нормы сыпучести следующие:

- 25–30° — очень хорошая;
- 31–35° — хорошая;
- 36–45° — удовлетворительная;
- 46–55° — неудовлетворительная (требуется дополнительное перемешивание или вибрация);
- 56–65° — плохая;
- более 66° — очень плохая.

Для определения угла естественного откоса порошок засыпают в воронку, включают устройство, открывают заслонку. После истечения порошка выключают устройство, убирают излишки порошка и подводят угломер, определяя по шкале угол естественного откоса. По результатам 5 повторных опытов рассчитывают среднее значение угла естественного откоса.

Прессуемость порошка (гранулята) — способность его частиц к взаимному притяжению и сцеплению под давлением. Прессуемость определяется прочностью таблеток после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше при равных условиях прочность таблетки. Лекарственные вещества, входящие в состав таблеток, обладают различной прессуемостью. Значение прессуемости таблетлируемых масс играет важную роль в технологии таблеток: влияет на выбор вспомогательных веществ, метода гранулирования, соответствующих пресс-форм и величины давления прессования для получения добро-

качественных таблеток.

Для определения прессуемости материала навеску массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с отверстиями диаметром 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Навеску исследуемого материала отвешивают на ручных весах, помещают ее в

матрицу, поддерживаемую левой рукой на нижнем пуансоне, и вставляют верхний пуансон. Всю пресс-форму ставят на середину плунжера гидравлического пресса и прессуют до нужного удельного давления, по показаниям манометра.

После запрессовки таблетку выталкивают из матрицы нижним пуансоном на том же прессе. Полученную таблетку взвешивают на весах,

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{h},$$

высоту измеряют на тестере, и прессуемость вычисляют по формуле:

где m — масса таблетки; h — высота.

Давление выталкивания — сопротивление, возникающее при выталкивании таблетки из матрицы, обусловленное силами адгезии и трения, действующими по боковой поверхности таблеток. Оно пропорционально давлению прессования и зависит от свойств прессуемых материалов. Большое давление выталкивания приводит к расслоению таблеток и увеличению износа пресс-инструментов. По величине давления выталкивания, в частности, определяют количество смазывающих веществ.

Для определения давления выталкивания навеску материала массой 0,3 или 0,5 г прессуют в таблетку диаметром 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Запрессованную таблетку выталкивают нижним пуансоном, при этом на манометре пресса регистрируется выталкивающее усилие. Давление выталкивания

$$P_{\text{вытал.}} = \frac{P_{\text{ман.}} \cdot S_{\text{плун.}}}{S_{\text{бок}}},$$

рассчитывают по формуле:

где $P_{\text{вытал.}}$ — давление выталкивания, МПа; $P_{\text{ман.}}$ — показание манометра, МПа; $S_{\text{плун.}}$ — площадь плунжера данного гидропресса, см^2 (10^{-4} м^2); $S_{\text{бок.}}$ — боковая поверхность таблетки ($2\pi rh$), м^2 .

Таблетирование

Процесс таблетирования состоит:

- из дозирования материала;

- прессования таблетки;
- выталкивания и сбрасывания таблетки со столешницы таблеточной машины.

В современном фармацевтическом производстве в основном используют таблеточные машины двух типов:

- роторные;
- эксцентриковые, или кривошипные.

Глава 4. Технология лекарственных форм. Твердые лекарственные формы

Последовательность операций в них обеспечивается автоматически с помощью загрузочного и прессующего механизмов.

Загрузочный механизм — загрузочная воронка (бункер), подвижная или неподвижная в зависимости от типа таблеточной машины, обеспечивает равномерное поступление прессуемого материала в матрицу таблеточной машины.

Прессующий инструмент состоит из матрицы и двух пуансонов

(рис. 4.5). Матрица представляет собой стальной цилиндр или призму со сквозным отверстием



Рис. 4.5. Прессующий инструмент: 1 — матрица, 2 — пуансоны

цилиндрической формы диаметром от 3 до 25 мм. Верхний и нижний пуансоны — цилиндрические стержни (поршни), которые входят в отверстие матрицы сверху и снизу и обеспечивают прессование таблетки под действием давления.

Нижний пуансон можно установить на разном уровне по отношению к отверстию в матрице, что увеличивает или уменьшает объем засыпаемого в матрицу материала. Таблетирование осуществляется в четыре этапа, показанных на рис. 4.6, а–г.

Для наполнения матрицы нижний пуансон опускается внутри матричного отверстия, освобождая его на определенную глубину, соответствующую по объему заданной массе таблетки. Верхний пуансон находится в крайнем верхнем положении. Матрица наполняется таблетлируемой массой, поступающей из загрузочной воронки (рис. 4.6, а), после чего бункер отодвигается (рис. 4.6, б). Прессование таблетки

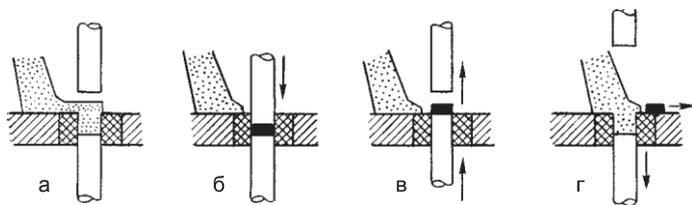


Рис. 4.6. Процесс таблетирования (объяснение в тексте)

осуществляется ударом верхнего пуансона (кривошипные таблеточные машины) (рис. 4.6, б) либо постепенно нарастающим давлением верхнего и нижнего пуансонов (роторные таблеточные машины).

Для выталкивания таблетки верхний пуансон поднимается вверх, а нижний следует за ним и останавливается в крайнем верхнем положении на уровне поверхности матрицы (рис. 4.6, в). При этом таблетка выталкивается из матрицы (рис. 4.6, г).

Покрывание оболочками. Оболочки наносят на таблетки для защиты от факторов внешней среды, маскировки вкуса и запаха лекарственного вещества, защиты слизистой оболочки от раздражающего действия лекарственного вещества и защиты лекарственного вещества от разрушения в желудке, пролонгирования высвобождения или локализации его в нужном отделе желудочно-кишечного тракта.

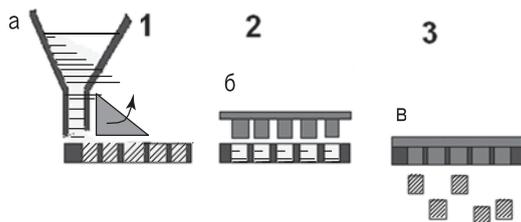
В настоящее время покрытие на таблетки наносят методом распыления, экструзии, дражирования, прессования. В соответствии с методом нанесения и материалами различают пленочные, дражированные, суспензионные и прессованные покрытия. К преимуществам пленочных покрытий относятся: быстрота процесса нанесения оболочки, небольшое увеличение массы таблетки — на 5–10%.

Методом дражирования наносят сахарное и суспензионное покрытие. В первом случае основными компонентами оболочки служат сахар, магния карбонат основной, мука, крахмал, сахарный сироп, во втором — полимеры, например поливинилпирролидон.

Таблетки, получаемые методом формования (*Tablettaa friabiles*)

При изготовлении таких таблеток смесь ингредиентов формируют под небольшим давлением. Ее сначала увлажняют до образования комкующейся немаркой массы, а затем затирают в ячейки матрицы — пластины (рис. 4.7, а). Готовые таблетки выталкивают с помощью другой пластины с пуансонами (рис. 4.7, б, в) и сушат. Таким способом получают микротаблетки диаметром 3–6 мм, прессование которых на таблеточных машинах осуществить сложно. Способ используют и

тогда, когда при таблетировании может произойти изменение лекарственного вещества. Например, изготавливают таблетки нитроглицерина по 0,0005 г. Иногда таблетки, полученные формованием, используют для быстрого приготовления глазных капель, инъекционных и других растворов. В качестве вспомогательных веществ применяют вещества, растворимые в воде: лактозу, сахарозу, глюкозу и их смеси. Порошкообразную смесь увлажняют чаще всего этанолом (40–95%) в



Глава 4. Технология лекарственных форм. Твердые лекарственные формы 105

Рис. 4.7. Получение таблеток методом формования: а — затирание увлажненного материала в матрицы; б, в — выталкивание сформированных таблеток из матриц с помощью пуансонов

точно определенном количестве до получения пластичной, но не маркой и не вязкой массы.

Оценка качества таблеток

Полная оценка качества таблеток включает химический анализ (подлинность, содержание действующих веществ), определение технологических показателей и микробиологической чистоты.

Технологические показатели таблеток:

- внешний вид;
- средняя масса и отклонение от нее;
- механическая прочность (истирание или раздавливание);
- распадаемость;
- растворение/высвобождение действующего вещества.

Внешний вид таблеток оценивают визуально по следующим показателям: отсутствие дефектов формы, соответствие типоразмера, отсутствие включений, мраморность, целостность, цвет, наличие надписей. Цвет лекарственной формы и мраморность должны быть обусловлены цветом ингредиентов. В противном случае они могут служить индикаторами нарушения технологии.

Средняя масса и отклонения от средней массы серийно выпускаемых таблеток обеспечивают однородность дозирования. Величина этих показателей свидетельствует о правильном проведении технологического процесса и нормируется в нормативных документах на лекарственный препарат.

Механическую прочность таблеток оценивают по прочности

на истирание и прочности на сжатие. Эти характеристики играют важную роль при дозировании таблеток в контейнеры, определении условий их транспортировки, упаковки и хранения. Для объективной оценки прочности таблеток определяют обоими способами. Это объясняется



Рис. 4.8. Тестер для определения размеров таблеток и капсул, а также прочности на раздавливание

тем, что таблетированные препараты, удовлетворяя требованиям на сжатие, могут иметь легко истираемые края и по этой причине оказываются недоброкачественными.

Прочность на раздавливание

определяют с помощью прибора (рис. 4.8).

На дисплее прибора кнопками приборной панели задается приблизительный диаметр таблетки в

миллиметрах (с точностью до целого числа). Вводятся требуемые количества измерений диаметра и разрушающей нагрузки, равные числу таблеток для анализа. Обычно прибору требуется провести контрольное (нулевое) измерение, без таблетки в ячейке.

Таблица 4.5. Минимально допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток

Диаметр, мм	6	7	8	9	10	11	12	13
Прочность, Н	30	30	30	30	40	40	50	50

Истираемость таблеток. Барабанный истиратель (фриабиллятор) (рис. 4.9) представляет собой цилиндрический барабан из органического стекла, закрытый съемной крышкой. На внутренней поверхности барабана расположены лопасти, а в центре — втулка с отверстием для установки барабана на вал редуктора. Скорость вращения барабана может составлять 20 или 25 об./мин, барабан имеет 12 лопастей или одну дугообразно изогнутую лопасть.

При вращении барабана лопасти забирают таблетки так, что они трутся о его стенки и при каждом обороте барабана падают с высоты

нескольких сантиметров.

Для определения прочности на истирание 10 таблеток обеспыливают, взвешивают с точностью до 0,001 г и помещают в барабан фриабилятора. На приборной панели задают длительность испытания в минутах и скорость вращения барабана (об./мин). По истечению установленного времени прибор автоматически отключается. Целые и слегка истертые таблетки высыпают из барабана, обеспыливают и определяют их массу с точностью до 0,001 г. Геометрическая форма

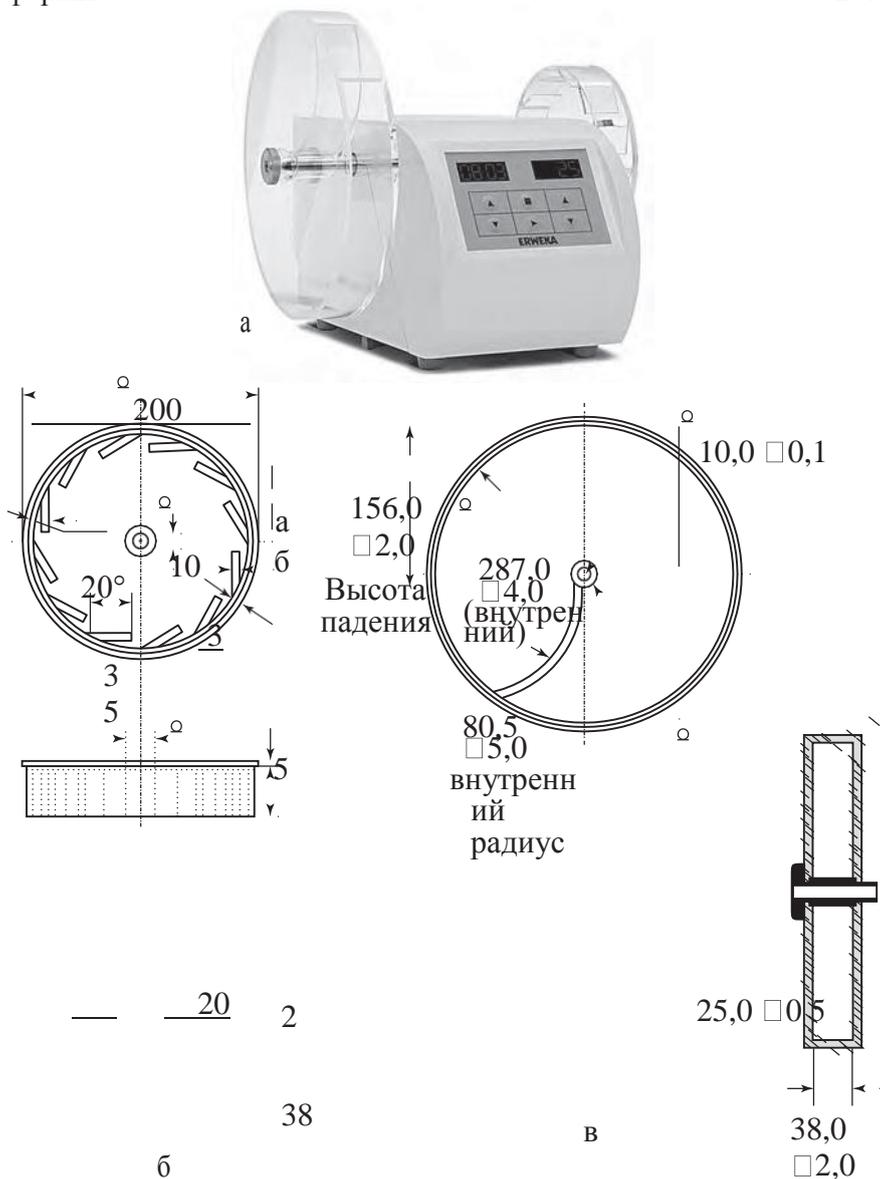


Рис. 4.9. Барабанный истиратель (фриабиллятор): а — внешний вид; б —

схема барабана с двенадцатью лопастями; в — схема барабана с одной изогнутой ло- пастью

таблеток не должна изменяться в процессе испытания. Прочность таблеток на истирание в процентах рассчитывают по формуле:

$$П = \left(100 - \frac{P_{\text{нач.}} \cdot P_{\text{кон.}}}{P_{\text{нач.}}} \right) \cdot 100\%.$$

Распадаемость таблеток. Терапевтический эффект лекарственного препарата зависит не только от дозы лекарственного вещества, но и

от скорости и полноты его высвобождения из лекарственной формы. В жидкой среде таблетки сначала распадаются на отдельные фрагменты, из которых затем начинается высвобождение активного вещества. Современные таблетированные формы должны сочетать высокую механическую прочность, необходимую для автоматической упаковки и транспортировки, и распадаемость в водной среде, удовлетворяющую требованиям нормативной документации.

Тестер распадаемости (рис. 4.10, а) состоит из сборной корзинки, химического стакана вместимостью 1 л, термостатирующего устройства, поддерживающего температуру жидкости в стакане при проведении анализа в пределах $37 \pm 0,5$ °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28–32 цикла в минуту с амплитудой 5–6 см.

Корзинка прибора (см. рис. 4.10) состоит из двух пластмассовых дисков (б) диаметром 90 мм, толщиной 6 мм с шестью концентрически расположенными отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска. В отверстия дисков вставлены 6 стеклянных трубок длиной 77,5 мм, внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм. Дно каждой стеклянной трубки представлено проволочной сеткой из нержавеющей стали (б) с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в нормативной документации.

Корзинка снабжена шестью пластмассовыми дисками (в), которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска 1,9–2,1 г, диаметр — 20 мм, высота — 10 мм. Применение дисков оговаривается в частной нормативной документации.

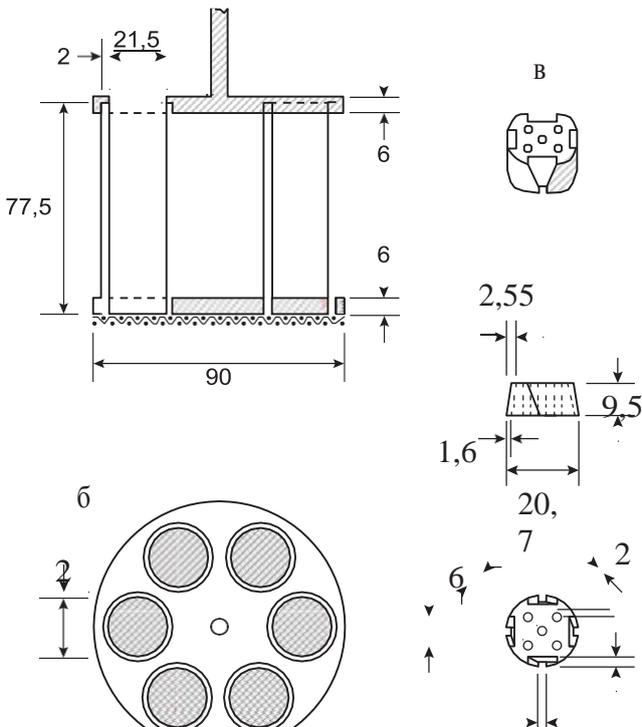
Перед началом исследований камеру термостата (водяную баню) на 2/3 наполняют дистиллированной водой. Химический стакан наполняют средой для распадаемости таблетки (дистиллированной водой, 0,1 Н раствором кислоты хлороводородной и др.). Нагревают термостат до 37°С и поддерживают температуру постоянной в течение опыта. По достижении заданной температуры начинают определение.

В каждую трубку сборной корзинки помещают одну таблетку, что позволяет определять распадаемость 6 таблеток одновременно. Корзинку опускают в стакан, заполненный жидкостью, и включают электродвигатель прибора.

За процессом распадаемости наблюдают визуально. Таблетка считается распавшейся, если все ее частицы, за исключением остатков



а



21,5

9,5

— — 2,55

1,6

Рис. 4.10. Тестер распадаемости: а — внешний вид; б — устройство корзины; в — диск

пленочного покрытия, прошли через сетку нижнего диска корзинки. Время распадаемости таблеток нормируется Государственной фармакопеей Российской Федерации.

Тест «Растворение» позволяет оценить растворение/высвобождение лекарственного вещества из таблеток. Определение распадаемости таблеток не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности. Полные данные о биологической доступности лекарственных веществ получают в опытах *in vivo*, но эти исследования не используют для серийной оценки качества лекарственных форм. В настоящее время для серийного анализа выпускаемой продукции используют тест «Растворение», результаты которого могут служить прогнозом биоэквивалентности лекарственной формы. В нормативный документ на лекарственную форму этот тест включают после проведения испытаний *in vivo* при наличии корреляции.

На терапевтическую эффективность и биоэквивалентность лекарственных препаратов влияют следующие биологические и фармацевтические факторы:

- физико-химические свойства лекарственных веществ;
- вид лекарственной формы;
- путь введения, природа вспомогательных веществ;
- технологические условия переработки, в том числе получения лекарственной формы.

При серийном производстве лекарственных препаратов технологические условия должны быть научно обоснованы.

В зависимости от скорости высвобождения лекарственных веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяются на группы (ГФ РФ XIII):

- 1-я группа:
 - таблетки;
 - таблетки, покрытые оболочкой;
 - капсулы;
- 2-я группа:

- таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой;
- кишечнорастворимые капсулы;
- другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы;
- 3-я группа: таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

Для проведения этого теста используют аппараты «Вращающаяся корзинка», «Лопастная мешалка» или «Проточная ячейка».

Аппарат I «Вращающаяся корзинка» (рис. 4.11, 4.12) состоит из:

- **сосуда для растворения**, изготовленного из боросиликатного стекла или другого прозрачного инертного материала, с полусферическим дном (номинальная вместимость сосуда для растворения 1000 мл, высота 168 ± 8 мм; внутренний диаметр — 102 ± 4 мм);
- **двигателя с регулятором скорости**, поддерживающим скорость вращения корзинки в пределах $\pm 4\%$ скорости вращения корзинки, указанной в частной фармакопейной статье.

Двигатель оснащен перемешивающим элементом, который состоит из металлической оси и цилиндрической корзинки.

Металлическая ось должна вращаться плавно, без существенных колебаний. Ось вращения не должна отклоняться от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм. Корзинка состоит из двух частей. Основная часть присоединена к оси, три зажима (клипа) или другие устройства удерживают съемную часть корзинки в процессе вращения. Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволочной сетки размером 40×40 меш ($0,635 \times 0,635$ мм), в которой

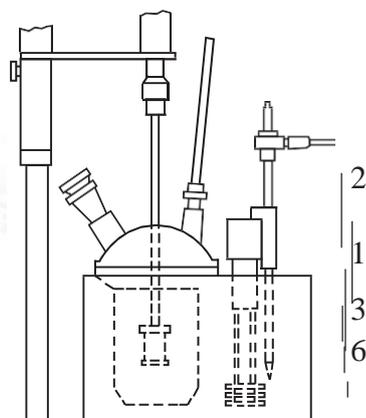


Рис. 4.11. Внешний вид тестера в растворе с аппаратом «Лопастная мешалка» (а) и схема тестера с аппаратом «Вращающаяся корзинка» (б): 1 — термостатированный сосуд; 2 — крышка; 3 — корзинка; 4 — термостатируемая баня; 5 — электронагреватель воды; 6 — термометр

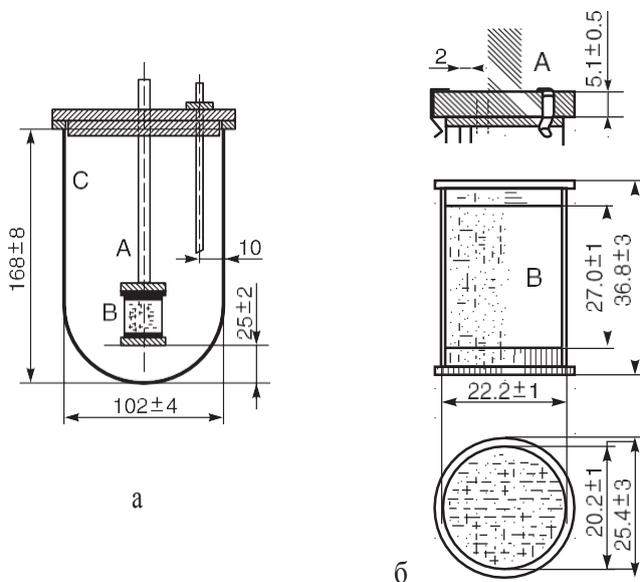


Рис. 4.12. Колба с перемешивающим устройством (а): А — металлическая ось; В — корзинка; С — сосуд для растворения. Перемешивающее устройство аппарата «Вращающаяся корзинка» (б). Размеры указаны в миллиметрах

диаметр прута $0,25 \pm 0,4$ мм, отверстия размером $0,40 \pm 0,04$ мм, если нет особых указаний по использованию сетки размером 20×20 меш ($1,27 \times 1,27$ мм), где диаметр прута $0,40$ мм, отверстия — $0,90 \pm 0,09$ мм. Сетка имеет форму цилиндра, сверху и снизу она ограничена металлической оправой. При использовании агрессивных кислых растворов можно использовать корзинку, покрытую слоем золота толщиной $2,5$ мкм. Расстояние между дном сосуда для растворения и корзинкой должно составлять от 23 до 27 мм.

Чтобы среда растворения не испарялась, сосуды должны закрываться

крышками с центральным отверстием для оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб. Для поддержания температуры внутри сосуда во время испытания $37,0 \pm 0,5$ °С аппарат оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Аппарат II «Лопастная мешалка» состоит из тех же частей, что и аппарат I «Вращающаяся корзинка», но перемешивающее устройство выполнено в виде лопастной мешалки (рис. 4.13).

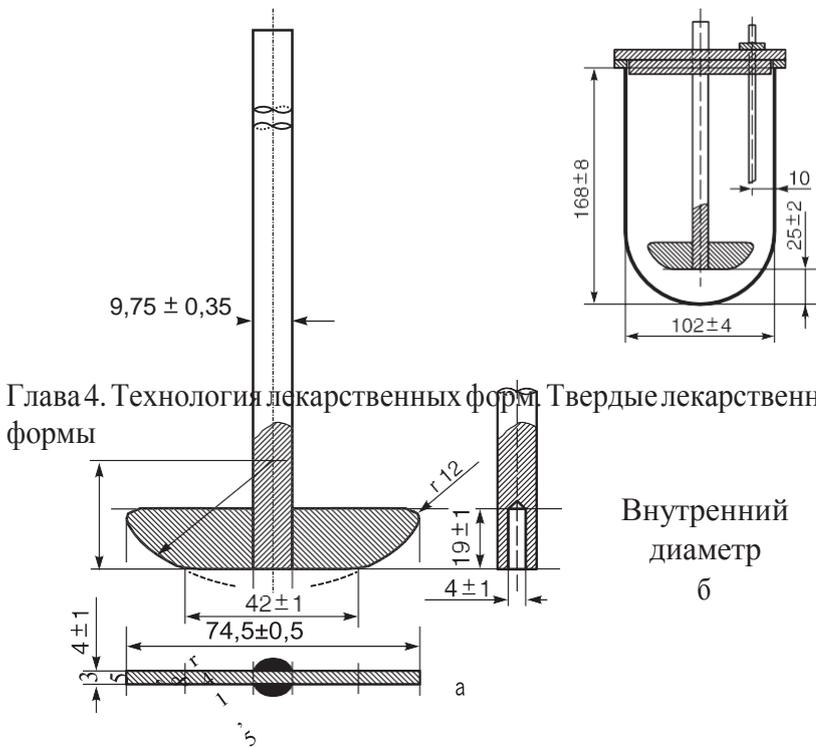


Рис. 4.13. Перемешивающее устройство (а) и колба с перемешивающим устройством (б) аппарата «Лопастная мешалка» (размеры указаны в миллиметрах)

Металлическая мешалка и металлический стержень представляют собой единый элемент. Нижний край лопасти мешалки должен находиться на расстоянии от 23 до 27 мм от дна сосуда для растворения. Металлическая мешалка и металлический стержень могут быть покрыты инертным материалом.

Среда растворения. В качестве среды растворения используют

воду, очищенную, 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, буферные растворы рН 6,8–7,5 (допустимое отклонение значений рН $\pm 0,05$), а также другие растворы, указанные в нормативной документации.

Объем среды растворения в аппаратах I и II, если нет других указаний в нормативной документации, обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл.

Температура среды растворения должна контролироваться на протяжении всего исследования и составлять $37 \pm 0,5$ °С.

Перед использованием среду растворения следует деаэрировать. Среду растворения нагревают приблизительно до 41 °С, осторожно перемешивая и сразу же фильтруют под вакуумом через фильтр с порами не более 0,45 мкм, энергично перемешивая. После фильтрования продолжают воздействие вакуумом в течение 5 мин.

Для деаэрирования можно использовать любой другой валидированный метод удаления газов.

Скорость вращения мешалки. Если нет других указаний в нормативной документации, скорость вращения мешалки должна составлять 100 об./мин (для аппарата I «Вращающаяся корзинка») или 50 об./мин (для аппарата II «Лопастная мешалка»).

Допустимое отклонение скорости вращения перемешивающего устройства не должно превышать $\pm 4\%$ скорости вращения перемешивающего устройства, указанной в нормативной документации.

Отбор проб осуществляют из зоны сосуда для растворения, находящейся между поверхностью среды растворения и верхней частью съемного элемента корзинки или лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Время отбора проб должно быть указано в нормативной документации и должно соблюдаться с точностью $\pm 2\%$.

Методика проведения испытания

В сосуд аппарата помещают определенный объем среды растворения. Температуру среды растворения доводят до $37 \pm 0,5$ °С.

При использовании аппарата I «Вращающаяся корзинка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают по одной единице лекарственной формы в каждую из шести сухих корзинок аппарата. Опускают корзинки в среду растворения и включают мотор, вращающий перемешивающее устройство.

При использовании аппарата II «Лопастная мешалка», если нет других указаний в нормативной документации, по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул применяют грузило в

виде проволоки из инертного материала или стеклянной спирали. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

Результаты интерпретируют в соответствии с группой лекарственной формы.

Аппарат III «Проточная ячейка» (рис. 4.14) состоит из резервуара для среды растворения, насоса с синусоидальным профилем скорости

120±10 импульсов в минуту, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения в диапазоне значений 37,0±0,5 °С и, собственно, проточной ячейки (см. рис. 4.14) из прозрачного инертного материала, установленной вертикально над фильтрующей системой, предотвращающей продвижение нерастворенных частиц к верхней части ячейки. Стандартные диаметры ячеек составляют 12,0 и 22,6 мм. Размеры ячейки, характеристики фильтрующей системы, скорость потока среды растворения должны быть указаны в нормативной документации.

15

12 □ 0,2

50±0,5

55±0,5

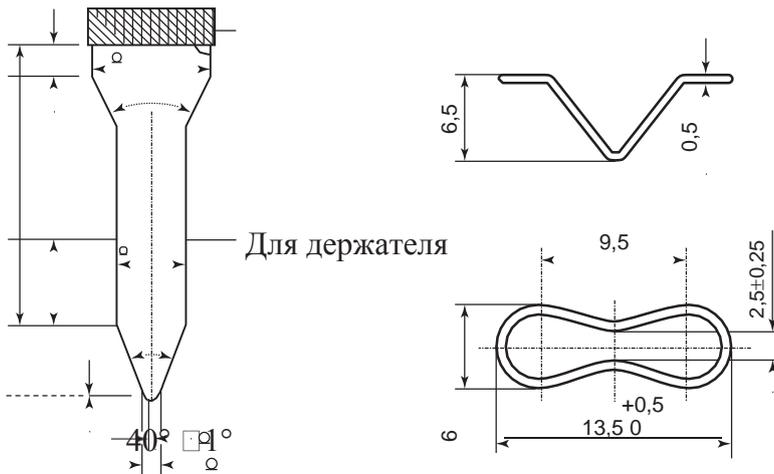
20 □ 0,2

50° □ 1°



а

Фильтр



min. 3

0,8±0,05

б

— — (3)

в

Рис. 4.14. Внешний вид тестера растворения «Проточная ячейка» (а), проточная ячейка 12,0 мм (б) и держатель таблеток для проточной ячейки 12,0 мм (в)

Лабораторная работа 4.2. Определение технологических свойств сыпучих материалов

Задание

1. Провести анализ фракционного состава материала (методики анализа приведены в информационной части).
2. Определить насыпную (объемную) плотность материала.
3. Определить сыпучесть материала по скорости высыпания навески материала 100 г из металлической или стеклянной воронки со строго заданными геометрическими параметрами и по углу естественного откоса.
4. Определить прессуемость материала.
5. Определить давление выталкивания.
6. Сделать вывод о возможности получения таблеток из данного материала.

Результаты анализа технологических свойств сыпучего материала оформить в виде таблицы (табл. 4.6).

Таблица 4.6. Результаты анализа технологических свойств сыпучего материала

Показатель		Значение показателей
Фракционный состав, %	Диаметр сита, мм	
	$d < 0,25$	
	$0,25 < d < 0,5$	
	$0,5 < d < 1$	
	$D > 2$	
Угол естественного откоса, °		
Сыпучесть, г/с		
Насыпная плотность, г/см ³		
Прессуемость		
Давление выталкивания		

Лабораторная работа 4.3. Получение таблеток прямым прессованием

таблетуемой смеси

Задание

1. Получить 30–50 таблеток Папаверина гидрохлорида[♣]¹ методом прямого прессования смеси лекарственного и вспомогательных веществ.
 2. Провести оценку качества полученных таблеток.
-

¹ Здесь и далее знаком ♣ обозначено торговое название лекарственного средства.

3. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения таблеток прямым прессованием.
4. Охарактеризовать достоинства и ограничения в использовании метода получения таблеток прямым прессованием.

Таблица 4.7. Состав таблеток, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование таблеток	Состав, г
Таблетки Папаверина гидрохлорида [♦]	Папаверина гидрохлорид [♦] 0,040 г Лудипресс (или другое вспомогательное вещество для прямого прессования из табл. 4.8) 0,240 г Натрия кроскармеллоза 0,040 г Кальция стеарат 0,003 г Масса таблетки 0,323 г
Таблетки Папаверина гидрохлорида [♦]	Папаверина гидрохлорид [♦] 0,040 г Микрокристаллическая целлюлоза 0,240 г Натрия кроскармеллоза 0,080 г Кальция стеарат 0,004 г Масса таблетки 0,364 г

Выполнение лабораторной работы

1. Рассчитать необходимые количества папаверина гидрохлорида и вспомогательного вещества для прямого прессования (табл. 4.7) для получения 30–50 таблеток с учетом расходного коэффициента.
2. Тщательно смешать в лабораторном смесителе или в ступке папаверина гидрохлорид[♦] и вспомогательные вещества.
3. Провести анализ технологических свойств полученной смеси по фракционному составу, насыпной плотности, сыпучести и прессуе-

мости (см. информационный материал и лабораторную работу 4.2 и табл. 4.6).

4. На таблеточной машине или на ручном гидравлическом прессе таблетировать смесь лекарственного и вспомогательных веществ.

Таблица 4.8. Примеры вспомогательных веществ, используемых для получения таблеток прямым прессованием

Торговое название (фирма-производитель)	Состав
VIVAPUR [®] (JRS Pharma, Германия), Avicel [®] (FMC BioPolymer, США), Microcel [®] (Blanver Farmo-quimica Ltd) и др.	Микrokристаллическая целлюлоза

Окончание табл. 4.8

Торговое название (фирма-производитель)	Состав
Tabletose® (DOMO- Pharma, Голландия) лактоза типа «Flow Lac 100» (или Spray Dried) Meggle, Германия и др.	Лактоза
NEOSORB® (Roquette, Франция) Parteck® SI (MerkMillipore)	Сорбит
Fujicalin® (Fuji Chemical Industry, Япония) и др.	Двухосновный фосфат кальция
Композитные продукты	
Ludipress® (BASF, Германия)	Смесь лактозы и поливинилпирроли- дон
Starlac® (Meggle, Германия)	Смесь крахмала и лактозы
PROSOLV® EASYtabSP (JRS Pharma, Германия)	Смесь микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, натрия крахмала гликолята и стеарил фумарата натрия
PROSOLV® SMCC (JRS Pharma, Германия)	98% МКЦ и 2% коллоидного диоксида кремния

Оформление результатов

В протоколе оформляют результаты работы в соответствии с пунктами раздела «выполнение лабораторной работы».

Таблица 4.9. Получение таблеток прямым прессованием

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Составление рабочей прописи	Количество лекарственных и вспомогательных веществ в одной таблетке умножают на заданное количество таблеток и расходный коэффициент	$K_{\text{расх.}} = 1,1$

Окончание табл.
4.9

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ	Отвешивают, измельчают до требуемого размера (если необходимо), просеивают для удаления посторонних включений и получения фракций с требуемым размером частиц	Электронные лабораторные весы, сита с размером отверстий 0,5
Смешивание компонентов, входящих в состав таблеток	Тщательно смешивают в лабораторном смесителе или в ступке лекарственные и вспомогательные вещества	Лабораторный смеситель, ступка, целлулоидная пластинка
Анализ таблетированной смеси	См. <i>Лабораторную работу 4.2</i>	Приборы для оценки технологических показателей качества порошковых смесей
Прессование	Из приготовленной массы прессуют заданное количество таблеток	Таблеточная машина, ручной таблеточный пресс
Оценка качества	См. <i>Лабораторную работу 4.6</i>	—

Упаковка, маркировка	Таблетки упаковывают и маркируют в соответствии с требованиями	Пластиковые контейнеры, флаконы, металлические пеналы
----------------------	--	---

Лабораторная работа 4.4. Получение таблеток с предварительным влажным гранулированием

Задание

1. Получить 30 таблеток с предварительным влажным гранулированием.
2. Составить проекты технологической и аппаратурной схем производства таблеток с предварительным влажным гранулированием продавливанием.
3. Охарактеризовать преимущества и недостатки используемого метода получения таблеток.

Таблица 4.10. Состав таблеток, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование	Соста	
	в, г	
Таблетки Папаверина гидрохлорида [▲]	Папаверин гидрохлорид	0,04 0
	Крахмал	0,35 6
	Кальция стеарат	0,00 4
	Масса таблетки	0,40 0
Таблетки Стрептоцида [▲]	Стрептоцид [▲]	0,50 0
	Крахмал	0,03 4
	Натрия кроскармелоза	0,02 0
	Кальция стеарат	0,00 6
	Масса таблетки	0,56 0
Таблетки дротаверина гидрохлорида	Дротаверина гидрохлорид	0,04 0
	Лактоза	0,20 0
	Крахмал	0,40 0
	Кальция стеарат	0,00 3
	Тальк	0,00 3
	Масса таблетки	0,40 0
Таблетки ибупрофена	Ибупрофен	0,20 0
	Микрокристаллическая целлюлоза	0,14 4
	Крахмал	0,10 0

	Натрия кроскармелоза	0,05 0
	Аэросил	0,00 2
	Кальция стеарат	0,00 4
	Масса таблетки	0,50 0
Таблетки парацетамола	Парацетамол	0,50 0
	Поливинилпирролидон	0,03 4
	Натрия кроскармелоза	0,06 0
	Крахмал	0,03 0
	Кальция стеарат	0,00 6
	Масса таблетки	0,63 0

Выполнение лабораторной работы

1. Отвесить необходимое количество папаверина гидрохлорида и вспомогательных веществ.
2. Тщательно смешать в смесителе или в ступке папаверина гидрохлорид и вспомогательные вещества.

3. Приготовить увлажняющий (гранулирующий, склеивающий) раствор с учетом физико-химических свойств связывающего вещества.
4. Смесь лекарственных и вспомогательных веществ увлажнить гранулирующей жидкостью до образования комкующейся, но не маркой массы и протереть ее через гранулятор или перфорированные пластины. Гранулы высушить до влажности не более 5% при комнатной температуре или в сушильном шкафу при температуре 30–40 °С и повторно протереть через пластины с отверстиями размером 1–2 мм. Гранулы взвесить и опудрить скользящими в ступке, перемешивая с помощью целлулоидной пластинки.
5. Провести анализ технологических свойств полученного гранулята по фракционному составу, насыпной плотности, сыпучести и пресуемости (методики проведения анализа см. в информационном материале).
6. На таблеточной машине или на ручном гидравлическом прессе таблетировать гранулят.

Таблица 4.11. Примеры водных растворов связывающих (увлажняющих, гранулирующих) веществ

Вещество	Диапазон концентраций раствора, %
Крахмал	1–10
Натрия альгинат	3–5
Метилцеллюлоза	1–5
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	1–5
Поливинилпирролидон	1–5
Поливиниловый спирт	1–5

Таблица 4.12. Получение таблеток с предварительным влажным гранулированием

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Составление рабочей прописи для получения заданного количества таблеток	Доза лекарственного и количество каждого из вспомогательных веществ в одной таблетке умножают на заданное количество таблеток и коэффициент расходный	Нормативной документацией

Продолжение табл. 4.12

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ	Отвешивают, иногда измельчают до требуемого размера, если частицы имеют крупнокристаллическую структуру. Просеивают для удаления посторонних включений и получения фракций с требуемым размером частиц	Электронные лабораторные весы. Сита с размерами отверстий 0,5
Получение увлажняющего раствора	В соответствии с физико-химическими свойствами связывающего вещества	—
Получение таблетуемой смеси. Смешивание компонентов, входящих в состав таблеток	Тщательно смешивают в смесителе или в ступке	Лабораторный смеситель, ступка, целлюлозная пластинка

Гранулирование	Смесь лекарственных и вспомогательных веществ увлажняют гранулирующей жидкостью и протирают через гранулятор или перфорированные пластины. Гранулы высушивают до оптимальной влажности не более 5% при комнатной температуре или в сушильном шкафу при температуре 30–40 °С и повторно протирают через пластины с размером отверстий 1 мм	Лабораторный гранулятор, перфорированные пластины с размером отверстий 1–3 мм, сушильный шкаф
Опудривание	Гранулы смешивают с тонко-измельченными скользящими веществами	Ступка, целлулоидная пластинка
Анализ гранулята	<i>См. Лабораторную работу 4.2</i>	—
Прессование	Из приготовленной массы прессуют заданное количество таблеток	Таблеточная машина, ручной таблеточный пресс
Нанесение покрытия	<i>См. Лабораторную работу 4.5</i>	—
Оценка качества	<i>См. Лабораторную работу 4.6</i>	—

Окончание табл. 4.12

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться
Упаковка, маркировка	Таблетки упаковывают в стеклянные флаконы или пластиковые контейнеры, металлические пеналы. Маркировка в соответствии с современными требованиями	—

Лабораторная работа 4.5. Нанесение покрытий на таблетки

Задание

1. Провести покрытие модельных таблеток пленочными (кишечнорастворимыми) оболочками.
2. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения таблеток, покрытых оболочкой.
3. Обосновать назначение оболочек таблеток.
4. Дать сравнительную оценку современным способам нанесения оболочек на таблетки и материалам, используемым для этого.
Для получения кишечнорастворимых покрытий могут использоваться вещества, указанные в табл. 4.13.

Выполнение лабораторной работы

1. Приготовить раствор пленкообразователя. Для получения раствора пленкообразователя 5 г порошка растворить в небольшом количестве растворителя, добавить 1 г масла вазелинового и объем раствора довести до 100 мл растворителем. Растворение проводить в бюксе с притертой крышкой на магнитной мешалке под тягой или исполь-

зовать готовые растворы водных дисперсий (Kollicoat MAE 30 DP, Eudragit L 30D).

2. Покрывать таблетки оболочкой в лабораторном дражировочном котле (обдукторе), установленном под тягой. Обдуктор представляет собой вращающийся котел овальной формы, укрепленный на наклонном валу (рис. 4.15). Двояковыпуклые модельные таблетки числом 100 предварительно обеспылить (путем отсеивания) и взвесить, затем загрузить в дражировочный котел и вращать в течение 40–60 мин для сглаживания краев, затем еще раз обеспылить. Таблетки снова загрузить в котел и при его постоянном вращении опрыскивать из пульверизатора раствором пленкообразователя порциями по 20 мл. Между нанесением оболочки таблетки подсушить воздухом. После

Таблица 4.13. Примеры кишечнорастворимых и водорастворимых покрытий

Марка покрытия	Форма выпуска	Получение раствора для покрытия оболочками, состав	Химический состав	Производитель
Кишечнорастворимые покрытия				
Kollocoat MAE 30 DP Kollocoat MAE 100 P	30% водная дис-персия, порошок	Используют готовую дис-персию. Ее растворяют в воде или органическом растворителе	Сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом (1:1)	BASF (Германия)
EudragitL 30 D	30% водная дис-персия, порошок	Используют готовую дис-персию. Ее растворяют в воде или органическом растворителе	Производное метакриловой кислоты	Evonik (Германия)
Acryl-EZE	Порошок	Готовые порошковые смеси, диспергируемые в воде	Производное полиметакриловой кислоты	Colorcon (США)

Композиционный полимерный носитель (КПН)	Порошок	Используют в виде 5% рас- твора в 80% этаноле	Интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля	Россия
Водорастворимые покрытия				
Pharmacoat, AquaPolish	Порошок	Используют порошок, су- спендируемый в воде для получения дисперсии	Гидроксипропилметилцеллю- лоза (ГПМЦ)	ShinEtsu Chemical Co., Ltd. (Япония), Biogrund GmbH (Германия)

равномерного распределения последней порции раствора на поверхности таблеток опрыскивание прекращают, а вращение котла продолжают до полного испарения растворителя. Эту операцию повторяют до получения оболочки, масса которой составляет 3% массы таблетки. Массу оболочки рассчитывают по формуле:

$$M_{\text{плён}} = \frac{M_1 - M}{n};$$


Рис. 4.15. Обдуктор (дражировочный котел) на универсальном приводе

где $M_{\text{плён}}$ — масса пленки, кг;
 M_1 — масса таблеток после покрытия, кг;
 M — масса таблеток до покрытия, кг;
 n — количество таблеток, штуки.

Лабораторная работа 4.6. Оценка качества таблеток

Задание

1. Провести оценку качества таблеток по показателям: внешний вид, отношение высоты к диаметру, средняя масса и отклонения от нее, количественное определение, однородность дозирования, прочность на раздавливание и истирание, распадаемость, растворение.
2. Сделать выводы о доброкачественности таблеток, поступивших на анализ.
3. Охарактеризовать значение каждого показателя.

Для исследования используют таблетки, приготовленные студентами на предыдущих занятиях, а также стандартные таблетки, выпускаемые фармацевтическими производствами.

Выполнение лабораторной работы

1. Определить показатели качества таблеток, полученных прямым прессованием (см. лабораторную работу 4.3) и с предварительной влажной грануляцией (см. лабораторную работу 4.4) в соответствии с табл. 4.14.
2. Результаты анализа оформить и сделать вывод о доброкачественности таблеток, поступивших на анализ.

Таблица 4.14. Оценка качества таблеток

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Описание	На белом фоне визуально	Таблетки должны иметь правильную форму, цельные края без выщербленных мест, гладкую и однородную поверхность
Однородность массы	Испытание проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы. Взвешивают 20 таблеток с точностью до 0,001 г, среднюю массу рассчитывают, разделив полученный результат на 20. Взвешивают 20 таблеток порознь и сравнивают массу каждой таблетки со средней массой	Таблетки без оболочки и покрытые пленочной оболочкой: 80 мг и менее — 10%, более 80 мг, но менее 250 мг — 7,5%, 250 мг и более — 5%. Таблетки с оболочкой, полученной методом дражирования, — 15%
Распадаемость		
Таблетки без оболочки	Тестер распадаемости (сборная корзинка). При отсутствии других указаний в фармакопейной статье в качестве жидкой среды используют воду	Таблетки должны распадаться в течение 15 мин, если не указано иначе в нормативном документе
Таблетки, покрытые оболочкой	Тестер распадаемости (сборная корзинка). При отсутствии других указаний в фармакопейной статье в качестве жидкой	Таблетки должны распадаться в течение 30 мин, если не указано иначе в нормативном документе

	среды используют воду	
Таблетки кишечнорастворимые	<p>Испытание проводится в два этапа.</p> <p>1-й этап: в качестве жидкой среды используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.</p> <p>2-й этап: кислоту заменяют фосфатным буферным раствором рН 6,8.</p> <p>Если в фармакопейной статье предусмотрено определение растворения, испытание на распадаемость таблеток не является обязательным</p>	<p>1-й этап (кислая среда): время устойчивости таблеток в кислой среде в пределах 1–3 ч.</p> <p>Таблетки не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения.</p> <p>2-й этап (рН 6,8): если нет других указаний в нормативном документе, то в буферном растворе таблетки должны распадаться в течение 1 ч</p>

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Таблетки диспергируемые и таблетки растворимые	В качестве жидкой среды используют воду	Должны распадаться в течение 3 мин
Таблетки, полученные способом лиофилизации	Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды, при температуре от 15 до 25 °С. Тест повторяют 6 раз	Время распадаемости не должно превышать 3 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье. Все 6 таблеток должны распасться
Таблетки для применения в полости рта: подъязычные, защечные, для рассасывания	Проводят испытание в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»	Время распадаемости приводят в фармакопейной статье. В ряде случаев дополнительно нормируют время, в течение которого таблетка не должна распадаться
Таблетки вагинальные	Используют прибор для определения распадаемости вагинальных таблеток в соответствии с ОФС.1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозиториев и вагинальных таблеток»	Если не указано иначе в фармакопейной статье, время распадаемости таблеток не должно превышать 30 мин

Таблетки шипучие	Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды, при температуре от 15 до 25 °С, при этом начинают выделяться пузырьки газа. Тест повторяют 6 раз	Должны распадаться или растворяться в течение 5 мин. Таблетка считается распавшейся или растворившейся, если после прекращения выделения пузырьков газа вокруг таблетки или ее фрагментов она или растворилась, или диспергировалась в воде, и агломераты частиц отсутствуют
------------------	---	--

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Растворение ОФС		
Таблетки обычные	<p>Тестер растворения для твердых дозированных форм типа «Вращающаяся корзинка», или «Лопастная мешалка», или «Проточная ячейка». Температура $37 \pm 0,5$ °С, при скорости вращения корзинки 100 об./мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об./мин.</p> <p>В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, буферные растворы с рН 6,8–7,5 (допустимое отклонение значений рН $\pm 0,05$), а также другие растворы, указанные в фармакопейной статье.</p> <p>Объем среды растворения для аппаратов «Вращающаяся корзинка» или «Лопастная мешалка», если нет других указаний в фармакопейной статье,</p>	Если не указано иначе в фармакопейной статье, количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, в течение 45 мин должно составлять не менее 75% (Q) от заявленного содержания

	<p>обычно составляет 900 мл, но не должен быть менее 500 мл.</p>	
<p>Таблетки кишечнорастворимые</p>	<p>Испытание проводят в 2 стадии: 1-я стадия — кислотная (0,1 М раствор хлористо-водородной кислоты); 2-я стадия — щелочная (фосфатный буферный раствор pH 6,8) Для кишечнорастворимых таблеток, если нет других указаний в фармакопейной статье, проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»</p>	<p>1-я стадия (кислотная): в среду раствора должно высвободиться не более 10% от заявленного содержания действующего вещества. 2-я стадия (щелочная): не менее Q + 5% от заявленного содержания действующего вещества</p>

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Таблетки пролонгиро- ваные	См. «Растворение. Таблетки обычные»	Устанавливают 3 временные точки и со- ответствующие им 3 величины высвобождения
Другие показатели		
Дисперсность (для дис- пергируемых таблеток)	Две таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл воды, и перемешивают до полного диспергирования	Должна образоваться однородная суспензия, проходящая через сито с отверстиями с номинальным размером 710 мкм
Потеря в массе при высушивании или содержание воды	Гравиметрически по разнице в массе до и после высушивания при температуре 105 °С или титрованием по Фишеру. Раздел вводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, стабильность препарата и т.д. Испытание обязательно для таблеток, полученных способом лиофилизации	

Остаточные органические растворители	Показатель определяют методом газовой хроматографии при использовании в технологическом процессе органических растворителей	Норму содержания органического растворителя приводят в мкг/таблетку, исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы препарата
--------------------------------------	---	--

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
<p>Определение вспомогательных веществ (талька, аэросила, кальция и магния стеарата и др.), содержание которых нормируется в фармакопейных статьях</p>	<p>Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр, и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г. Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл 10% хлористоводородной кислоты, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают,</p>	<p>Содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата — не более 1%, талька — не более 3%, аэросила — не более 10% массы таблетки</p>

	сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г	
Истираемость таблеток, не покрытых ОФС.1.4.2.0004.1 5	Для испытания берут 10 таблеток, обеспыливают, взвешивают с точностью 0,001 г и помещают в барабан тестера истираемости. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают, снова обеспыливают и взвешивают с точностью 0,001 г	На тестере с 12 лопастями потеря в массе не должна превышать 3%, на тестере с одной изогнутой лопастью — не более 1%
Прочность на раздав- ливание	Таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части тестера прочно- сти, сжимают до разрушения, фиксируя значение приложенной силы. Измерения проводят для 10 таблеток	Минимально допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток согласно ОФС.1.4.2.0011.15, в любом случае сила раздавливания не должна быть менее 30 Н

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Содержание лекарственного вещества	Берут точную навеску порошка растертых таблеток (не менее 20 штук) и проводят количественное определение лекарственного вещества в них. Рассчитывают отклонения количества лекарственного вещества в таблетках от указанного в процентах	Допустимые отклонения при дозировке лекарственного вещества: до 0,001 г — $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 г — $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 г — $\pm 7,5\%$; при 0,1 г и более — $\pm 3\%$, если в частной статье нет других указаний
Микробиологическая чистота	По фармакопейным методикам	Категория 3А
Хранение	В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в нормативной документации	

Лабораторная работа 4.7. Получение таблеток методом формования

Задание

1. Приготовить 50 таблеток рибофлавина по 0,001 г с кислотой аскорбиновой по 0,1 г или 30 таблеток цинка сульфата по 0,0003 г.
2. Определить среднюю массу, отклонения от средней массы, растворимость таблеток в дистиллированной воде.

Выполнение лабораторной работы

Пункт задания 1 выполнить в соответствии с табл. 4.15. Определить среднюю массу, отклонения от средней массы (по методикам, представленным в табл. 4.14).

Методики определения растворения

- 1-я. Для определения растворения поместить одну таблетку в пробирку или пенициллиновую склянку с 10 мл свежеперегнанной воды очищенной, нагретой до 30 °С. Таблетка рибофлавина с кислотой аскорбиновой должна раствориться не более чем за 15 мин.
- 2-я. Налить на часовое стекло 0,05 мл изотонического раствора натрия хлорида, подогретого до 40 °С, и поместить в него одну таблетку. При легком перемешивании стеклянной палочкой таблетка цинка сульфата должна раствориться в течение 2–3 мин.

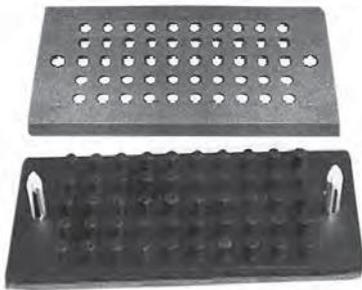


Рис. 4.16. Лабораторное оборудование для получения тритурационных таблеток методом формования

Таблица 4.15. Таблетки, рекомендуемые для получения методом формования

Наименование препарата	Состав на одну таблетку	Условия и технология получения	Применение, хранение
Таблетки рибофлавина по 0,001 г с кислотой аскорбиновой 0,1 г (<i>Tabulettae Riboflavini</i> 0,001 et <i>Acidi ascorbinici</i> 0,1)	Рибофлавина 0,001 г. Аскорбиновой кислоты 0,1 г. Средняя масса 0,101 г	Рибофлавин и кислоту аскорбиновую смешивают в стерильной ступке с помощью пестика и целлулоидной пластинки. Учитывая потери, количество препаратов берется на 20% больше, чем требуется по расчету. Однородную смесь увлажняют 50% этанолом (из расчета 0,02 мл на 0,15 г смеси) и втирают целлулоидной пластинкой в пластину-матрицу. Затем с помощью специальных пуансонов, плотно входящих в отверстия пластины, влажные таблетки выталкивают и сушат при температуре 30–40 °С. Упаковывают в стеклянные трубочки или пенициллиновые склянки по 20 штук	Используют для приготовления глазных капель, поэтому их изготовление требует соблюдения асептических условий. Хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и воздуха

<p>Таблетки цинка суль- фата по 0,0003 г (<i>Tabulettae Zinci sulfatis</i> 0,0003)</p>	<p>Цинка сульфата 0,0003 г Сахара молочного 0,0277 г Средняя масса 0,028 г</p>	<p>Сахар молочный и цинка сульфат тщатель- но растирают и смешивают в стерильной ступке по правилу смешения порошков. Учитывая потери, количество их берется на 20% больше, чем требуется по расчету. Однородную смесь увлажняют 60% этано- лом (из расчета 0,02 мл на 0,15 г смеси) и втирают в пластину-матрицу. С помощью пуансонов влажные таблетки выталкивают и сушат при температуре 40–60 °С. После стандартизации таблетки упаковывают и стерилизуют. Упаковывают в стеклянные трубочки или пенициллиновые склянки по 20 штук</p>	<p>Применяют в глазной практике, приготов- ление их требует со- блюдения асептических условий. Хранят в хорошо укупо- ренной таре</p>
--	--	--	---

Обучающая задача

Составьте технологическую схему получения таблеток с использованием влажной грануляции продавливанием. Сравните указанную технологическую схему со схемой получения таблеток с влажным гранулированием порошкообразного материала в псевдооживленном слое. Обоснуйте необходимость гранулирования.

Пример решения

При получении таблеток с предварительным влажным гранулированием в псевдооживленном слое технологические операции смешивания порошков, влажного гранулирования, сушки и опудривания гранулята проводят на одном оборудовании без повторного сухого гранулирования. Процесс гранулирования при получении таблеток заключается в укрупнении частиц таблетлируемой массы для улучшения сыпучести, однородности и прессуемости (см. информационный материал) (рис. 4.17).

Задачи для контроля знаний

1. При анализе качества таблеток ортофена (25 мг), покрытых кишечнорастворимой оболочкой, время распадаемости равно 25 мин, во вторую фазу высвобождения в раствор перешло 70% лекарственного вещества, отклонения массы отдельных таблеток составили +9,8%. Сделайте вывод о качестве таблеток по этим показателям. Укажите аппаратуру и условия для проведения тестов.
2. Рассчитайте прочность таблеток анальгина на истирание, если начальная масса таблеток, загруженных во фриабилятор, составила 5 г, а масса таблеток после истирания — 4,55 г. Удовлетворяет ли полученный результат фармакопейным требованиям? По каким показателям качества оценивается лекарственная форма?
3. При анализе качества таблетки ацетилсалициловой кислоты (0,5 г) имели мраморную поверхность, сколы, отклонения в массе отдельных таблеток составили +5,2%, прочность на истирание равна 96%, время распадаемости 10 мин, за 45 мин высвободилось 75%

лекарственного вещества. Сделайте вывод о качестве таблеток. Назовите вероятные причины нестандартности лекарственной формы. Укажите условия и аппаратуру для проведения тестов.

4. Предложите проект технологической схемы получения таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Предложите и обоснуйте выбор вспомогательных веществ для нанесения оболочки. Дайте сравни-

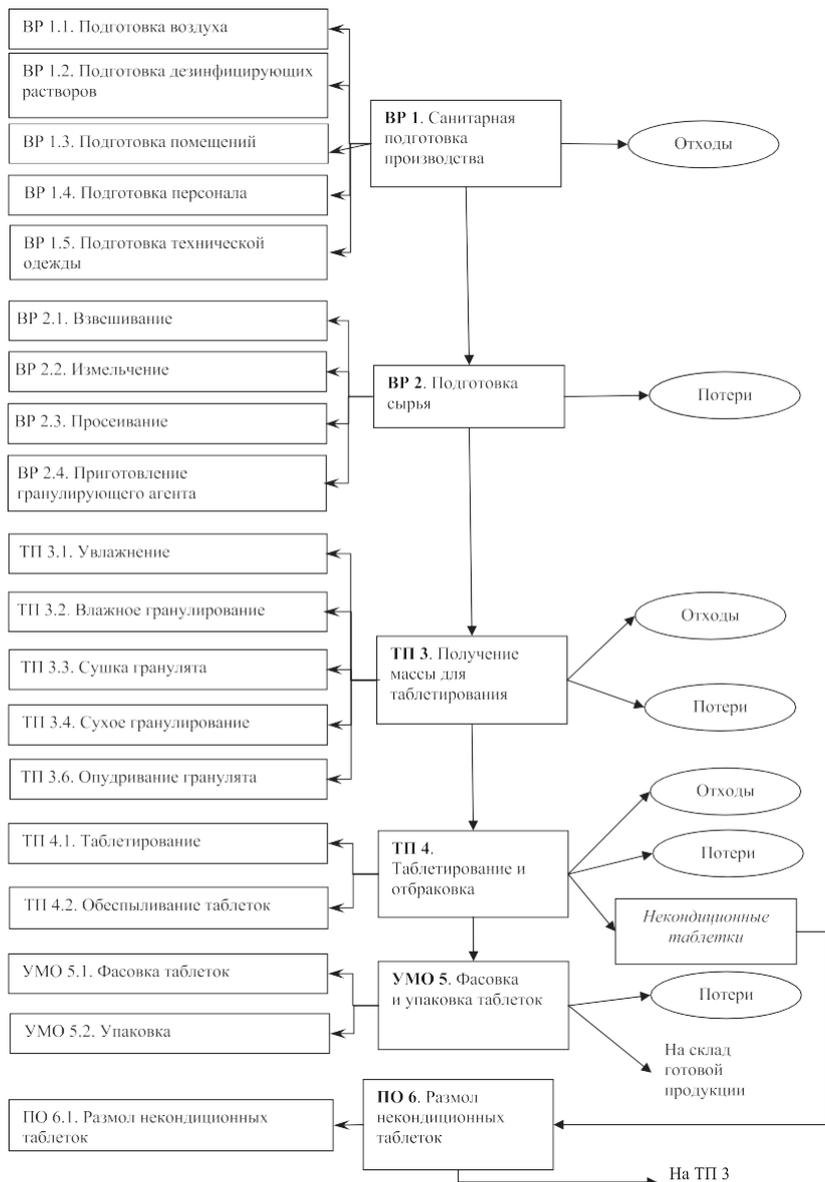


Рис. 4.17. Технологическая схема получения таблеток с предварительным влаж- ным гранулированием продавливанием

тельную характеристику существующим типам оболочек. Составьте проект аппаратурной схемы производства.

5. Составьте проект технологической схемы получения таблеток с использованием влажной грануляции в псевдоожиженном слое. Дайте сравнительную характеристику методам гранулирования. Объясните принцип работы оборудования. Обоснуйте выбор методик и аппаратуры контрольно-аналитической лаборатории для оценки качества таблетирования и готовой лекарственной формы.
6. Составьте проект технологической схемы получения таблеток с использованием прямого прессования. Предложите ассортимент вспомогательных веществ, обеспечивающих получение стандартных таблеток. Обоснуйте преимущества и ограничения в использовании прямого прессования.
7. Предложите вспомогательные вещества, способные повысить прочность таблеток. Обоснуйте критерий выбора вспомогательных веществ с точки зрения теоретических основ таблетирования. Дайте сравнительную характеристику факторам, обеспечивающим образование точечных и фазовых контактов. Дайте сравнительную характеристику способам регулирования прочности таблеток.
8. Составьте проект технологической схемы получения таблеток с использованием сухого гранулирования. Обоснуйте необходимость использования сухого гранулирования и укажите основные приемы и аппаратуру для сухого гранулирования.
9. Составьте проект технологической схемы получения тритурационных таблеток методом формования. Обоснуйте критерии выбора подобного метода таблетирования. Обоснуйте особенность использования вспомогательных веществ в указанном методе.

4.3. КАПСУЛЫ (*CAPSULAE*)

Информационный материал

Капсулы (ОФС.1.4.1.0005.15) представляют собой дозированную лекарственную форму, содержащую одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с добавлением или без вспомога-

тельных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

Чаще всего капсулы применяют внутрь, также капсулы бывают вагинальные, ректальные, для разжевывания, с порошком для ингаляций. В зависимости от степени эластичности оболочки принято делить капсулы на твердые и мягкие. Твердые капсулы состоят из двух частей — крышки и корпуса, мягкие капсулы — цельные.

Твердые капсулы

Твердые капсулы выпускают восьми размеров, они указаны в табл. 4.16.

Таблица 4.16. Размеры твердых капсул в зависимости от их вместимости

Размер	000	00	0	1	2	3	4	5
Вместимость, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Для соединения двух частей капсулы после наполнения и предотвращения их раскрытия в процессе транспортировки и хранения на капсулах предусмотрены «замки». Углубления, расположенные на крышке, обеспечивают крепкое закрытие «в замок», так как они точно входят в кольцевую выемку корпуса (рис. 4.18).

Основной материал для получения капсул — желатин.

Желатин — натуральный продукт гидролиза коллагенсодержащего сырья, основные виды сырья — кожа свиней, кости и спинок шкур крупного рогатого скота, используют также иные отходы от переработки туши и рыб. В последние годы в качестве альтернативного материала для получения капсул используют **гидроксипропилметилцеллюлозу**, доля гипромелозных капсул не превышает 5%. Получение капсул основано на свойстве этих материалов к обратимому гелеобразованию.

В составе капсул присутствуют также **вспомогательные вещества**:

- пластификаторы (глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, вода и др.);
- красители, пигменты, замутнители (титана диоксид).



Рис. 4.18. Внешний вид «замков» на капсулах

Содержимое капсул. До 80-х годов XX в. в твердые капсулы дозировали в основном порошки и гранулы, в XXI в. твердые капсулы наполняют и другими лекарственными формами: таблетками, капсулами меньших размеров, микрокапсулами, пеллетами, липофильными вязкими жидкостями, пастами (рис. 4.19).



Рис. 4.19. Варианты заполнения твердых медицинских капсул

Производство лекарственных препаратов в твердых капсулах осуществляется в несколько этапов: получение самих капсул (контейнеров), подготовка содержимого, наполнение капсул и закрытие. Твердые капсулы получают методом погружения, их наполнение — отдельная



Рис. 4.20. Один из этапов производства твердых желатиновых капсул: сформированные на формах

технологическая операция с использованием предназначенных для этих целей дозаторов.

Производство твердых капсул основано на погружении металлических форм в желатиновую массу, которую готовят на первом этапе процесса. Две части капсулы формируются отдельно на оливках разной формы для крышек и корпусов, высушиваются и компоненты капсул после сушки

Мягкие капсулы

плектуются в капсулу. На рис. 4.20 ства: сформированные на формах показан один из этапов производ- части капсул.

Мягкие капсулы, в отличие от твердых, цельные, неразъемные и предназначены для наполнения только липофильными растворами и пастами. Они не имеют общепринятой нумерации, объем их наполнения варьирует от 0,1 до 2,5 мл и более.



Рис. 4.21. Внешний вид мягких медицинских капсул

В зависимости от способа получения различают бесшовные капсулы и капсулы со швом по диаметру. Разработанные к настоящему времени технологии позволяют производить мягкие капсулы самых различных форм—от традиционных круглых «жемчужин»—перлов—до тубатин и капсул специальной формы в виде раковин, звезд, сердечек и др. Разнообразие форм мягких капсул показано на рис. 4.21.

Производство лекарственных средств в мягких капсулах осуществляют двумя способами: бесшовные капсулы получают капельным способом, капсулы со швом — роторно-матричным (рис. 4.22). В отличие от твердых капсул, наполнение и закрытие капсул осуществляется в ходе их формирования.

Принцип капельного метода производства мягких желатиновых бесшовных капсул заключается в одновременном выдавливании из концентрической трубчатой форсунки расплава оболочки (желатина) и жидкого наполнителя, который заполняет образующуюся капсулу. Закрытие происходит за счет естественного поверхностного натяже-



а



б

Рис. 4.22. Бесшовные капсулы, полученные капельным способом (а), капсулы со швом, полученные роторно-матричным способом (б)

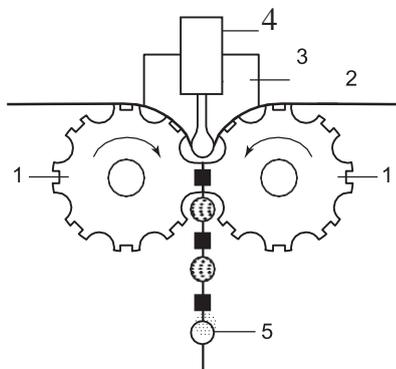
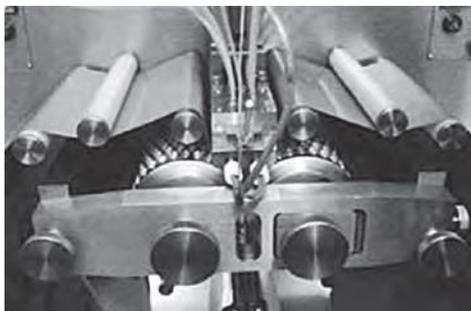


Рис. 4.23. Внешний вид основного узла машины для получения мягких капсул роторно-матричным способом и схема: 1 — барабаны с матрицами; 2 — желатиновая лента; 3 — клиновидное устройство; 4 — поршневой дозатор; 5 — готовая капсула

ния желатина. Полученные капсулы отвердевают при пониженной температуре в охлажденном масле при перемешивании, затем их обезжиривают этиловым или изопропиловым спиртом, сушат воздухом, контролируют качество.

Принцип роторно-матричного способа получения капсул заключается в получении двух эластичных желатиновых лент, формировании из них половинок капсулы, которые склеиваются при одновременном наполнении. Схема рабочих частей капсулятора приведена на рис. 4.23.

Лабораторная работа 4.8. Приготовление мягких и твердых желатиновых капсул

Задание

1. Приготовить 6 мягких желатиновых капсул (3 из них наполнить касторовым маслом) или 6 твердых двухкомпонентных желатиновых капсул.

2. Определить технологические показатели качества капсул.
3. Составить технологическую и аппаратурную схемы производства.

Выполнение лабораторной работы

Формование желатиновых оболочек и желатинирование капсул. Технология получения мягких и твердых желатиновых капсул способом погружения приведена в табл. 4.17. Состав желатиновой массы и технология ее приготовления представлены в табл. 4.18.

Таблица 4.17. Получение мягких и твердых желатиновых капсул способом погружения

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Составление рабочей прописи для получения заданного количества желатиновой массы	Составляют рабочую про- пись	См. табл. 4.18	
Приготовление желатиновой массы Растворение желатина	См. табл. 4.18 Отвешивают измельченный желатин, отмеривают воду и глицерин	Весы электронные лабораторные, пипетка, цилиндр, колба коническая вместимостью 50 мл, фарфоровый тигель диаметром 4–5 см, водяная баня, газовая горелка, термометр, стеклянная палочка	Температура набухания не выше 22 °С, температура растворения не выше 50 °С (для твердых желатиновых капсул) и не выше 85 °С (для мягких желатиновых капсул)

Удаление воздуха	Длительное выстаивание раствора желатина при температуре 45 °С (30 мин) или вакуумирование	Вакуум-эксикатор и вакуумная линия, термометр	Разрежение до 450 мм рт.ст. Отсутствие в массе видимых пузырьков воздуха
Фильтрация	В лабораторных условиях может быть исключено. Готовность массы для формирования капсул проверяют по вязкости	Капроновое сито, вискозиметр Освальда	Раствор должен быть прозрачным. Время истечения желатиновой массы при температуре 38–40 °С — 40 с
Формование капсул	Оливы обмакивают в желатиновую массу, вынимают, распределяют равномерно желатиновую массу, вращая оливы	Термометр, металлические формы	Температура желатиновой массы при формировании твердых капсул 40–43 °С, мягких — 38–40 °С

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Желатинирование, сушка	Оливы с мягкими желатиновыми капсулами желатинируют при пониженной температуре, твердые — при комнатной	Холодильник	Температура желатинирования +5 °С в течение 5–7 мин, при комнатной температуре — 30 мин
Снятие с форм	Капсулы подрезают, снимают с форм. Мягкие капсулы для наполнения устанавливают на пластину с гнездами. Корпуса и крышечки твердых капсул комплектуют	Скальпель, лезвия безопасной бритвы, подставка под капсулы	

Наполнение	Дозирование маслянистых жидкостей в мягкие капсулы проводится шприцевым способом. Твердые капсулы с крышечками наполняют порошкообразными или гранулированными веществами с помощью дозаторов	Шприц с изогнутой канюлей; электропаяльник (напряжение — 12 В), металлическая петля, машинка для заполнения твердых капсул	Края капсул не должны быть смочены маслом
Запайка (для мягких капсул)	Наполненные капсулы запаивают	Электрический паяльник	Контроль качества запайки проводят по внешнему виду и отсутствию натеков масла
Сушка мягких запаянных капсул	Дегидратацию желатина осуществляют путем промывки капсул изопропиловым спиртом в течение 20 мин (или сушат в эксикаторе)	Колба с притертой крышкой, капроновое сито, эксикатор с прокаленным кальцием хлоридом	Капсулы должны стать твердыми

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Упаковка. Маркировка	Должна предохранять капсулы от влаги	Широкогорлые банки, картонные коробки	Внешний вид упаковки, маркировка
Стандартизация	Средняя масса капсул и отклонения от нее, средняя масса содержимого, распадаемость капсул, тест «Растворение» и др. (см. табл. 4.19)		

Таблица 4.18. Состав и технология приготовления желатиновой массы для мяг- ких и твердых капсул

Вид капсул	Состав желатиновой массы на 6 капсул	Приготовление желатиновой массы
Мягкие	Желатин 2,5 г Глицерин 5,0 г Вода 6,0 г	В колбу вместимостью 50 мл вносят желатин, горячую воду очищенную, глицерин и нагре- вают массу на водяной бане при температуре 90–95 °С. Перемешивание при растворении должно быть осторожным, иначе в вязкий раствор попадет воздух. Для удаления воздуха раствор без перемешивания выдерживают 30 мин при температуре 45 °С, после чего переливают в фарфоровый тигель
Твердые	Желатин 2,5 г Глицерин 1,0 г Вода 6,0 г	Масса для твердых разъемных капсул в связи с ее большой вязкостью готовится с предвари- тельным набуханием желатина при комнатной температуре. В фарфоровый тигель помещают желатин и заливают его водой очищенной (температура воды 18–22 °С), добавляют глицерин и оставляют на 30–40 мин для на- бухания. Растворение желатина проводят при нагревании на водяной бане при температуре 45–50 °С и периодическом осторожном пере- мешивании до образования

		однородного вязкого раствора. Для удаления воздуха раствор выдерживают при температуре растворения еще 30 мин
--	--	---

Для приготовления желатиновых капсул используют специальные металлические формы (оливы), в нерабочем положении закрепленные на подставке. Для мягких капсул используются овальные формы — оливы, а для твердых — цилиндрические, соответствующие по форме и размерам корпусу и крышечке.

Металлические формы протирают марлевым тампоном, смоченным вазелиновым маслом, охлаждают при температуре 3–5 °С в течение 5–6 мин и погружают для получения мягких капсул в желатиновую массу с температурой 38–40 °С (для получения твердых капсул температура желатиновой массы 40–43 °С) на 1–2 с.

Для равномерного распределения массы и во избежание образования натеков формы плавно поднимают и вращают в горизонтальном положении вокруг своей оси. Формы для желатинирования рекомендуется поставить в холодильник на 5–7 мин при температуре 5 °С. В лабо-

ракторных условиях желатинирование можно осуществить при комнат- ной температуре в течение 30–40 мин, после чего капсулы аккуратно надрезают скальпелем (лезвием) у основания оливы. Капсулу осторожно- но сдвигают с формы, снимают и помещают в гнездо подставки.

Наполнение и запайка мягких капсул. Капсулы наполняют касторо- вым маслом (1,5 г) с помощью шприца. Масло вводят в отверстие капсу- лы, не смачивая края.

Отверстие капсул запаивают с помощью электрического паяльника, нагретого до 55–56 °С. Расплавленная пленка герметично закрывает капсулу в результате действия сил поверхностного натяжения. Запаять капсулу можно также каплей нагретой желатиновой массы, наносимой с помощью металлической петли на шейку капсулы. Запайка должна быть гладкой, округлой и без натеков.

Наполнение твердых капсул. Для наполнения твердых медицинских капсул (например, сыпучим порошкообразным веществом) в лабора- торных условиях капсулы устанавливают на специальную подставку корпусом вниз. Разъединяют корпус и крышечку. На подставку на- сыпают порошкообразное капсулируемое вещество. Движением скреб- ка заполняют корпус капсулы, дозируя капсулируемое вещество по объему. Лишнее капсулируемое порошкообразное вещество счищают с подставки. Подставку опускают, при этом над ее поверхностью при- поднимаются заполненные корпуса капсул. Их закрывают крышечками. **Сушка и обработка мягких**

наполненных капсул. В лабораторных условиях вместо обезвоживания капсул путем промывания изопропи- ловым спиртом для дегидратации желатина заполненные мягкие кап- сулы сушат при температуре 20–23 °С в эксикаторе над прокаленным кальция хлоридом.

Контроль качества. Контроль качества готовой лекарственной фор- мы проводится по показателям качества, приведенным в табл. 4.19.

Обучающие задачи

1. Как изменится качество желатиновых капсул, если при формиро- вании их способом погружения снизить (повысить) температуру

массы, указанную в регламенте?

2. Получены твердые разъемные желатиновые капсулы, стенки которых тонкие, хрупкие и ломкие. На какой стадии технологического процесса допущены нарушения и какие?
3. Получены мягкие желатиновые капсулы, на поверхности которых пузырьки воздуха, механические включения, натеки. Какие допущены нарушения технологического процесса?

Таблица 4.19. Оценка качества капсул

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Однородность массы	<p>Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы (невскрытых капсул). Взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью до 0,001 г, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, и рассчитывают среднюю массу. Вскрывают капсулы и удаляют как можно полнее содержимое. Оболочку мягких капсул промывают растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации, и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Взвешивают оболочку.</p> <p>Массу содержимого каждой капсулы рассчитывают как разность между взвешиваниями. Повторяют определение на 19 оставшихся капсулах</p>	<p>Не более 2 индивидуальных масс могут отклоняться от средней массы: на не более 10,0% — для капсул с содержимым, массой менее 300 мг; не более 7,5% — для капсул с содержимым, массой более 300 мг</p>
Распадаемость		

Твердые и мягкие капсулы	Тестер распадаемости (сборная корзинка). В качестве жидкой среды допускается использовать хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М или искусственный желудочный сок. Если капсулы плавают на поверхности жидкости, следует использовать диски	Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, капсулы должны распадаться в воде за 30 мин
Кишечнорастворимые капсулы	Проводят в растворе 0,1 М хлористоводородной кислоты в течение 2 ч, не используя диски. Затем капсулы помещают в фосфатный буферный раствор со значением рН 6,8, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, и проводят испытание в течение 1 ч, используя диски	Кишечнорастворимые капсулы должны оставаться неповрежденными в растворе 0,1 М хлористоводородной кислоты в течение времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, но не менее 1 ч. Повреждением капсулы считается любое нарушение целостности стенки капсулы, позволяющее содержимому капсулы выйти в окружающую среду

Показатель качества	Принцип определения (методика)	Требование
Растворение		
Обычные капсулы	<p>Тестер растворения для твердых дозированных форм типа «Вращающаяся корзинка» или «Лопастная мешалка» или «Проточная ячейка». Температура $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, при скорости вращения корзинки 100 об./мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об./мин.</p> <p>В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, буферные растворы с рН 6,8–7,8 (допустимое отклонение значений рН $\pm 0,05$), а также другие растворы, указанные в фармакопейной статье.</p> <p>Объем среды растворения для аппаратов «Вращающаяся корзинка» или «Лопастная мешалка», если нет других указаний в нормативной документации, обычно составляет 900 мл, но не должен быть менее 500 мл</p>	Если не указано иначе в фармако- пейной статье, количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, в течение 45 мин должно составлять не менее 75% (Q) от заявленного содержания

Кишечнорастворимые капсулы	Испытание проводят в две стадии: 1-я стадия — кислотная (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты), 2-я стадия — щелочная (фосфатный буферный раствор рН 6,8). Если нет других указаний в нормативной документации, проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»	1-я стадия (кислотная): в среде рас- творения должно высвободиться не более 10% от заявленного содержания действующего вещества. 2-я стадия (щелочная): не менее Q +5% от заявленного содержания дей- ствующего вещества
Микробиологическая чистота	По фармакопейным методикам	Категория 3А
Хранение	В упаковке (например, стеклянные, пластиковые банки с навинчивающимися крышками, кон- турно-ячеистая упаковка и др.), обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в нормативной документации	

Примеры решений

1. Понижение (повышение) температуры желатиновой массы отразится на вязкости и, следовательно, на толщине образующихся оболочек. Они могут быть толстыми или очень тонкими.
2. Тонкие желатиновые оболочки получены на стадии формирования. Оливы погружали в желатиновую массу температурой выше 42 °С, возможно, также была недостаточной выдержка олив в желатиновой массе. Хрупкость и ломкость объясняются излишним удалением влаги из оболочек на стадии сушки (высокая температура и низкая относительная влажность воздуха).
3. В желатиновой массе остался воздух (не было длительного выстаивания или вакуумирования), масса не профильтрована и из нее не удалены механические загрязнения. Натёки на оболочках образовались из-за высокой вязкости и низкой температуры массы, а также, возможно, в результате медленного вращения олив при их подъеме после погружения.

Разделы программы

- **Растворы.** Определение. Классификация. Характеристика. Технологические схемы получения растворов для приема внутрь и наружного применения. Технология производства водных и неводных растворов. Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ. Растворение, способы очистки. Оценка качества растворов для приема внутрь и наружного применения. Номенклатура.
- **Сиропы.** Определение. Характеристика. Классификация. Номенклатура. Значение сиропов в лекарственной терапии. Технологические схемы получения сиропов (сахарного простого, фруктовых, лекарственных). Оценка качества сиропов.
- **Растворы для инъекций в ампулах.** Определение. Классификация. Характеристика. Требования к лекарственным формам для инъекций. Организация производства инъекционных лекарственных форм. Стандарты GMP. Растворители для инъекционных растворов. Требования к ним. Получение воды для инъекций в промышленных условиях. Хранение воды для инъекций. Неводные растворители и соразтворители. Требования к маслам, подготовка масел. Ампулы. Технологические стадии производства. Подготовка ампул к наполнению. Вскрытие и мойка ампул. Фильтрация растворов для инъекций. Наполнение ампул. Вакуумный, шприцевой способы. Определение глубины вакуума, необходимой для наполнения. Аппараты для наполнения. Запайка ампул. Контроль качества запайки. Стерилизация инъекционных растворов. Оценка качества инъекционных растворов.
- **Суспензии.** Определение. Характеристика. Требования, предъявляемые к суспензиям для внутреннего, наружного и инъекционного применения, их обоснование. Характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии суспензий. Теоретические

основы изготовления суспензий. Механизация технологического

процесса. Технологические схемы получения эмульсий и суспензий. Аппаратура: реакторы, мешалки, фрикционные и коллоидные мельницы, акустические смесители и др. Факторы, вызывающие потерю агрегативной и кинетической устойчивости суспензий. Закон Стокса. Стабилизаторы, их качественный и количественный подбор. Конденсационный метод получения суспензий. Оценка качества суспензий. Упаковка. Хранение.

- **Эмульсии.** Определение. Характеристика. Классификация. Требования, предъявляемые к эмульсиям для внутреннего, наружного и инъекционного применения. Теоретические основы эмульгирования и применения их в технологии лекарственных форм. Характеристика эмульгаторов. Механизация технологического процесса. Оценка качества эмульсий. Упаковка. Хранение. Факторы, вызывающие потерю агрегативной и кинетической устойчивости эмульсий.
- **Линименты.** Определение. Технологические и аппаратурные схемы. Показатели качества. Упаковка. Хранение.

Жидкие лекарственные формы представляют собой свободные дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде.

К жидким лекарственным формам промышленного производства относятся: растворы, сиропы, суспензии, эмульсии.

Характеристика жидких лекарственных форм, их преимущества и недостатки приведены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Характеристика жидких лекарственных форм

Преимущества	Недостатки
<p>Высокая биодоступность. Простота и удобство применения. Уменьшение раздражающего действия лекарственных средств на слизистую оболочку желудочно-</p>	<p>Низкая стабильность из-за процессов гидролиза, окисления, микробной контаминации</p>

кишечного тракта. Простота изготовления	
--	--

В зависимости от свойств дисперсионной среды жидкие лекарственные формы принято классифицировать:

- на водные;
- неводные:
 - глицериновые;
 - спиртовые;
 - масляные и др.

5.1. РАСТВОРЫ (*SOLUTIONES*)

Информационный материал

Растворы — жидкие лекарственные формы, представляющие гомогенную однофазную систему, состоящую из двух или более равномерно распределенных веществ: растворитель и растворенное(ые) вещество(а).

В зависимости от размеров дисперсионной фазы растворы делят:

- на истинные;
- коллоидные.

В истинных растворах (часто называемых просто растворами) растворенное вещество диспергировано до атомного или молекулярного уровня, частицы растворенного вещества невидимы ни визуально, ни под микроскопом, свободно передвигаются в среде растворителя. Истинные растворы — термодинамически устойчивые системы.

Согласно ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы», к растворам относят следующие лекарственные формы.

- **Растворы для приема внутрь, для наружного и местного применения**

— растворы, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ, предназначенные:

- для приема внутрь;
- нанесения на кожные покровы;
- нанесения на слизистые оболочки;
- орошения полостей тела.

- **Капли** — жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующем растворителе, и дозируемая каплями с помощью специального приспособления (капельница, пипетка и др.).

- **Микстуры** — жидкая лекарственная форма преимущественно экстремального изготовления, предназначенная для приема внутрь и дозируемая ложками. Сухие микстуры перед применением разводят водой до необходимого объема.

- **Ароматные воды** — водные или водно-спиртовые растворы,

насы-
щенные компонентами эфирных масел.

- **Сиропы** — жидкая лекарственная форма, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества.

- **Концентраты для приготовления растворов** — жидкие лекарственные формы высокой концентрации, предназначенные для получения растворов путем последующего их разведения.

Растворители должны обладать:

- высокой растворяющей способностью;
- химической индифферентностью;
- биологической безвредностью;
- удовлетворительными органолептическими характеристиками;
- устойчивостью к микробной контаминации.

В качестве растворителя при производстве растворов часто используется вода очищенная, ее характеристика приведена в разделе «Водные растворы».

Неводные растворители, используемые для получения неводных растворов, делят:

- на летучие;
- нелетучие.

Такая классификация важна с технологической, фармакологической, потребительской точек зрения и для правильного соблюдения техники безопасности производства.

Для получения медицинских растворов часто используют летучие растворители, к числу которых относится спирт этиловый. В качестве нелетучих растворителей применяют, например, глицерин, масла жирные, масло вазелиновое и т.д.

Некоторые лекарственные вещества не растворяются в конкретных растворителях с получением раствора необходимой концентрации. Для растворения таких веществ используют комбинированные растворители (смеси растворителей). В качестве примера можно привести смеси этанола с глицерином, глицерина с димексидом и т.д.

Соразтворители — вещества, используемые в составе комплексных растворителей для повышения растворимости некоторых трудно растворимых лекарственных веществ. К ним можно отнести бензилбензоат, который используется для повышения растворимости в маслах, а также этанол, глицерин, пропиленгликоль, которые применяют для повышения растворимости лекарственного вещества в воде.

Характеристика наиболее часто применяемых в технологии медицинских растворов неводных растворителей приведена ниже (характеристика спирта этилового как растворителя представлена в разделе «Спиртовые растворы»).

- Глицерин (1,2,3-триоксипропан, пропантриол-1,2,3) — трехатомный спирт. Представляет собой вязкую, прозрачную, гигроскопич-

ную жидкость, смешивается с водой, этиловым спиртом в любых пропорциях. Нерастворим в хлороформе и эфире. Поглощает влагу из воздуха (до 40% по массе). При смешивании глицерина с водой выделяется тепло и происходит контракция (уменьшение объема).

- **Жирные масла** извлекают из масличного сырья и состоят в основном (на 95–97%) из триглицеридов, содержат также воски и фосфатиды, а также свободные жирные кислоты, токоферолы, витамины и другие вещества. В качестве растворителей в составе лекарственных средств применяют абрикосовое, миндальное, оливковое, соевое и другие жирные масла. Плотность их составляет 900–980 кг/м³, показатель преломления 1,44–1,48. В этиловом спирте при комнатной температуре растворяются ограниченно; при нагревании растворимость возрастает. В воде масла практически не растворяются. Окисляются кислородом воздуха с образованием перекисных соединений, окискилот и других продуктов. Под действием высоких температур (250–300 °С) происходит их термический распад с образованием акролеина. Основная биологическая ценность масел растительных заключается в высоком содержании в них полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидов, токоферолов и других веществ.

Вспомогательные вещества в растворах. При изготовлении растворов могут быть добавлены подходящие antimicrobные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, соразтворители и корригенты, разрешенные к медицинскому применению.

Укрепление и разбавление растворов

Для получения раствора требуемой концентрации из более концентрированного раствора его разводят соответствующим разбавителем. Для расчета пользуются формулами или правилом смешения.

Расчет разбавления по массе:

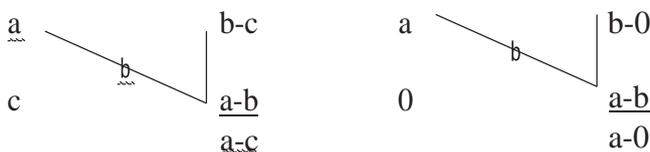
$$x = m \times b / a; \quad x = m \times (b - c) / (a - c); \quad y = m - x,$$

где x — необходимое количество крепкого раствора (г, кг); y — количество разбавителя (г, кг); m — количество раствора требуемой концентрации (г, кг); a — концентрация крепкого раствора в процентах по массе; b — требуемая концентрация в процентах по массе; c — концентрация слабого раствора в процентах по массе.

При расчете разбавления концентрированного раствора по объему применяют те же формулы. При этом x и y обозначают объемные количества соответствующих растворов; a , b , c — соответствующие концентрации в массообъемных процентах или в объемных процентах для этанола:

$$x = V \times b / a; \quad x = V \times (b - c) / (a - c).$$

По правилу смешения при условии, что концентрация $a > b > c$ или плотность $\rho_1 > \rho_2 > \rho_3$, данные записываются следующим образом. С левой стороны сверху указывают концентрацию крепкого раствора a (или плотность крепкого раствора ρ_1); внизу слева — концентрацию разбавителя, слабого раствора c (или плотность слабого раствора ρ_3). В центре записывают требуемую концентрацию b (или требуемая плотность ρ_2). Цифры справа получают при вычитании по диагонали (из большего — меньшее). Они показывают соответствующие (по горизонтали) количества крепкого раствора $b - c$ или $\rho_2 - \rho_3$ и разбавителя $a - b$ или $\rho_1 - \rho_2$. При сложении этих величин получают количество раствора требуемой концентрации $a - c$ или требуемой плотности $\rho_1 - \rho_3$.

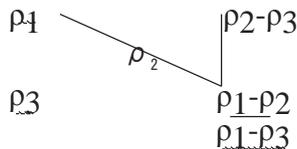


Если концентрация выражена в процентах по массе, количество растворов получают в единицах массы. Если концентрация выражена в массообъемных процентах (или в объемных процентах для этанола), количество получается в объемных единицах.

Правило смешения дает возможность рассчитать, в каких соотношениях следует взять растворы, чтобы получить раствор нужной концентрации, определить количество крепкого раствора или разбавителя для получения раствора требуемой концентрации, рассчитать, какое

количество стандартного раствора получится из имеющегося крепкого раствора.

Расчет разбавления по плотности возможен для растворов, не подвергающихся контракции. При разбавлении по плотности количество выражается в объемных единицах:



где количество концентрированного раствора (мл, л) плотностью ρ_1 ; количество разбавителя (мл, л) плотностью ρ_3 ; $\rho_1 - \rho_3$ — количество заданного раствора (мл, л) плотностью ρ_2 .

Расчет разбавителя по объему:

$$(\rho_x - \rho_3) = (\rho_1 - \rho_2);$$

$$V = x; \quad x = V \times (\rho_1 - \rho_2) / (\rho_2 - \rho_3).$$

Расчет разбавителя по массе:

$$(\rho_2 - \rho_3) = (\rho_1 - \rho_2);$$

$$m / \rho_1 = m / \rho_3;$$

$$x = m \times \rho_3 \times (\rho_1 - \rho_2) / \rho_1 \times (\rho_2 - \rho_3),$$

где x — объем (масса) разбавителя, л (кг); V и m — объем и масса концентрированного раствора с плотностью ρ_1 .

Аналогично можно провести расчет необходимого количества крепкого раствора для получения заданного количества стандартного раствора или для укрепления слабого раствора.

Производство растворов представлено в табл. 5.2.

Водные растворы (*Solutiones aquosae*)

В качестве растворителя для приготовления медицинских растворов используют воду категории «вода очищенная».

Достоинства воды как растворителя:

- высокая биологическая доступность водных растворов лекарственных веществ;
- дешевизна;
- простота получения.

Недостатки:

- химическая неустойчивость лекарственных веществ при хранении:
 - гидролиз;
 - окисление;

- подверженность микробной контаминации;
- необходимость использования упаковки из химически стойкого стекла для предупреждения выщелачивания.

Таблица 5.2. Производство растворов для приема внутрь и наружного применения

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем пользоваться	Контроль
Составление рабочей прописи для получения заданного количества раствора	Расчеты проводят исходя из стандартных составов или стехиометрических уравнений	Обучающие задачи	Контроль расчетов
Подготовка исходных веществ	Измельчение труднорастворимых лекарственных веществ, подготовка растворяющей, взвешивание, отмеривание	Ступка с пестиком; весы технические, ручные, разновес; мерные цилиндры, стеклянные колбы, спиртометры, денсиметры, термометр	Плотность растворителя, концентрация водно-спиртовых растворов

<p>Приготовление растворов: растворением, химическим взаимодействием</p>	<p>1. Водные растворы получают по массе и массообъемным способом. Водно-спиртовые растворы готовят массообъемным способом (лекарственное вещество взвешивают и доводят растворителем до требуемого объема) или по массе, но с учетом массообъемной концентрации и плотности раствора.</p> <p>2. Растворы на вязких растворителях (масло, глицерин) и сироп сахарный готовят по массе.</p> <p>3. Разбавление кислот, щелочей проводят по массе. Крепкие растворы кислот, щелочей осторожно, тонкой струей добавляют к воде при помешивании.</p> <p>4. Растворы основного ацетата свинца, основного ацетата алюминия готовят химическим взаимодействием. Последний получают также электролизом</p>	<p>Механизированная мешалка, стеклянная палочка, водяная баня, фарфоровая чашка, газовая горелка; обучающие задачи; водяная баня, колба с обратным холодильником, установка для электролиза</p>	<p>Соблюдение техники безопасности. Разбрызгивание жидкости недопустимо!</p>
--	--	---	--

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем пользоваться	Контроль
Фильтрация	Водные растворы фильтруют при атмосферном давлении, под вакуумом или избыточном давлении. Растворы, содержащие летучие растворители процеживают, масляные растворы фильтруют в нагретом состоянии на фильтрах под давлением или с помощью воронки с подогревом	Фильтровальная бумага, вата, марля, стеклянная воронка, воронка Бюхнера с колбой Бунзена; воронка для горячего фильтрования	Раствор должен быть прозрачным
Упаковка и маркировка	Растворы упаковывают во флаконы, укупоривая пробками	Флаконы с резиновыми или пластмассовыми пробками и навинчивающимися колпачками	Внешний вид, отсутствие видимых невооруженным глазом механических частиц, надежность укупорки

Стандартизация	См. табл. 5.3	Приборы для инстру- ментального метода ана- лиза, набор денсиметров	Приготовленный раствор должен быть стандартным
-----------------------	---------------	--	--

Таблица 5.3. Показатели качества растворов для приема внутрь и наружного применения

Показатель	Метод определения/требования
Описание	В соответствии с нормативным документом
<p>Извлекаемый объем/масса содержимого упаковки ОФС.1.4.2.0002.15</p>	<p>При объеме упаковки не более 250 мл Для недозированных препаратов. Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок должно быть не менее 100%, и ни одна из упаковок не должна иметь объем менее 95% от указанного на этикетке. Среднее значение объема содержимого из 30 упаковок должно составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке, и объем не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 95%, но не менее 90% объема, указанного на этикетке.</p> <p>Для однодозовых препаратов. Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок должно быть не менее 100%, и объем каждой из 10 упаковок должен находиться в интервале от 95 до 110% от объема, указанного на этикетке. Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок, полученного из 30 упаковок, должен составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке, и объем не более одной из 30 упаковок может выходить за пределы 95–110%, но должен находиться в пределах 90–115% от объема, указанного на этикетке.</p> <p>При объеме упаковки более 250 мл Объем жидкости, полученной из одной упаковки, должен составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке</p>

Подлинность, содержание лекарственных веществ	В соответствии с нормативным документом
Микробиологическая чистота	Растворы для приема внутрь должны соответствовать категории 3А: общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 мл; общее число грибов не более 10^2 в 1 мл; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мл Растворы для наружного применения — категории 2
Спиртэтиловый (для спиртовых растворов)	При концентрации ниже 40% в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0016.15 «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах», при концентрации выше 40% нормируется показатель качества «плотность»

Показатель	Метод определения/требования
рН (для водных и спиртовых растворов)	В соответствии требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации
Плотность (для неводных растворов)	
Вязкость (для растворов ВМС)	
Кислотное и перекисное число (для масляных растворов)	
Прозрачность	
Цветность	

Получение и применение воды очищенной. Воду очищенную получают из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другими способами. Воду очищенную используют для производства лекарственных средств, воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств.

Показатели качества воды очищенной

Описание: бесцветная прозрачная жидкость без запаха. рН от 5,0 до 7,0.

Электропроводность: предельно допустимое значение при 20 °С 4,3 мкСм/см.

Сухой остаток не должен превышать 0,001%.

Отсутствие восстанавливающих веществ, углерода диоксида, нитратов и нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция и магния.

Аммония не более 0,00002%.

Тяжелых металлов не более 0,00001%.

Микробиологическая чистота: не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Испытание проводят методом мембранной фильтрации. Объем образца для испытания должен составлять не менее 50 мл.

Хранение и распределение

Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Лабораторная работа 5.1. Получение водных растворов основного ацетата свинца и основного ацетата алюминия

Задание

1. Приготовить раствор основного ацетата алюминия.
2. Приготовить раствор основного ацетата свинца.

3. Провести анализ полученного раствора.
4. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения раствора.
5. Решить задачи на разведение и укрепление растворов.
6. Составить номенклатурный список растворов с указанием растворителя, концентраций раствора, способа приготовления и применения.

Выполнение лабораторной работы

Способы получения и характеристика водных медицинских растворов основного ацетата свинца и основного ацетата алюминия представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4. Способы получения и характеристика водных медицинских растворов, рекомендуемых для получения на практических занятиях

Наименование раствора	Описание	Получение	Показатели качества	Применение
Жидкость Бурова (<i>Liquor Burovi</i>), 8% раствор алюминия ацетата основного (<i>Solutio Aluminium subacetatis</i> 8%)	Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции со слабым запахом уксусной кислоты	Электрохимический и химический способы	Основной уксусно-алюминиевой соли (оксоацетата алюминия) должно быть 7,6–9,2%	Вяжущее и противовоспалительное средство для наружного (при разведении в 10, 20 раз). В больших концентрациях обладает антисептическими свойствами
Раствор свинца ацетата основ-	Бесцветная прозрачная	Взаимодей-	Содержание свинца должно	Вяжущее средство для

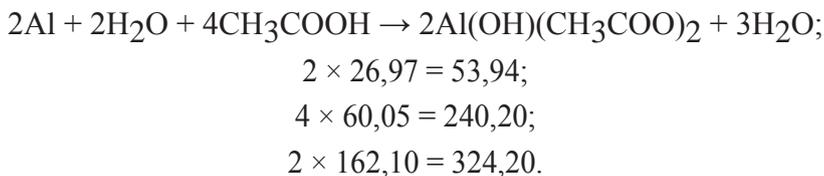
ного (<i>Solutio Plumbisub acetatis</i>)	или с незна- чительным белым осад- ком жидкость слабощелоч - ной реакции. Плотность 1,225–1,230	свинца с ацета- том свинца или оксида свинца с кислотой ук- сусной	быть 16,7– 17,4%	обмывания и примочек при ушибах в виде 2% водного раствора; 0,25–0,5% рас- творы исполь- зуют при вос- палительны х заболевания х кожи и слизи- стых оболочек
---	---	---	---------------------	--

Жидкость Бурова (*Liquor Burovi*), 8% раствор основного ацетата алю- миния (*Solutio Aluminium subacetatis 8%*)

Электрохимический способ получения. Принцип: анодное растворе- ние алюминия в 8% растворе уксусной кислоты.

В результате диссоциации в растворе накапливаются ионы алюми- ния, гидроксила, ацетата. Электролиз заканчивается, когда количество

Al^{3+} , OH^- , CH_3COO^- будет достаточным для образования одноосновной уксусно-алюминиевой соли:



Приготовление. Раствор основного ацетата алюминия производится в электролизере (рис. 5.1), который представляет собой алюминиевую ванну, служащую катодом (1). Ванна имеет рубашку (2) для охлаждения холодной проточной водой. Внутри ванны укрепляют аноды (3), изготовленные из алюминиевых листов толщиной 2,0–2,5 мм марки А-1. Во избежание короткого замыкания между анодами и катодом устанавливают изоляторы.

Электроды подключены в цепь, которая имеет выпрямитель тока (4) для преобразования переменного тока (5) в постоянный, амперметр (6) 2,0–2,5 А (с точностью 0,001 А), вольтметр (7) 15–30 В (с точностью 0,5 В).

Технологический процесс состоит из трех стадий.

1. Подготовка электролита и электродов. Ванну электролизера и анод обрабатывают 10% раствором хлористоводородной кислоты для очистки поверхности от оксида алюминия, затем промывают во-

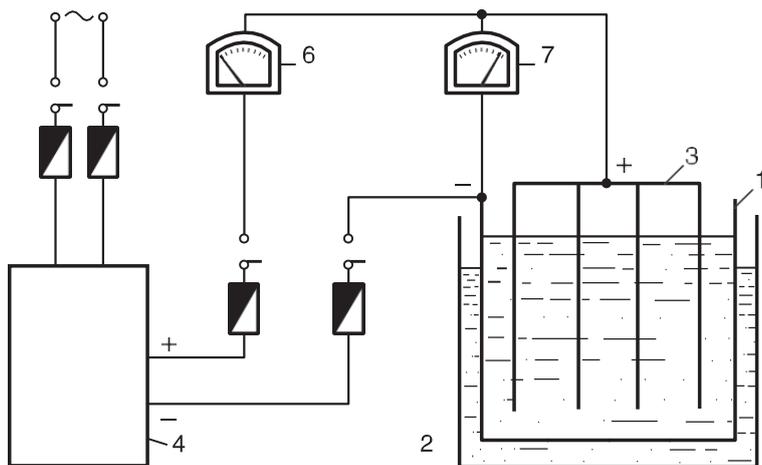


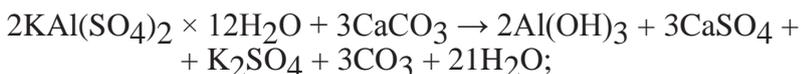
Рис. 5.1. Установка для электролиза (объяснение в тексте)

допроводной и дистиллированной водой. После этого в ванну сливают электролит — 8% раствор уксусной кислоты, подключают ванну к выпрямителю и включают ток.

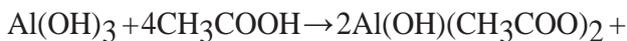
2. Проведение электролиза. Силу тока поддерживают в пределах 1,0–1,25 А, плотность тока 0,48–0,83 А/дм², напряжение 4,5–5,5 В, температура электролита 17–20 °С. Растворение алюминия продолжается несколько часов до получения раствора плотностью 1,040–1,046 и рН 4,0–4,7, после чего выпрямитель выключают из сети и отключают ванну.

3. Очистка раствора. Раствор сливают, отстаивают и фильтруют.

Химический способ получения. Принцип: получение гидроксида алюминия с последующим его растворением в кислоте уксусной для образования раствора одноосновной уксусно-алюминиевой соли:



$$2 \times 474,4 = 948,8;$$



$$2 \times 162,1 = 324,2.$$

Рабочая пропись:

Квасцов калиевых 46,5 г.

Кальция карбоната 14,5 г.

Кислоты уксусной разведенной (30%) 39,0 г.

Воды очищенной достаточное количество.

Приготовление. Технологический процесс состоит из четырех стадий.

1. Подготовка исходных материалов. В стеклянной колбе вместимостью 1–1,5 л растворяют 46,5 г квасцов примерно в 0,5 л горячей дистиллированной воды. В ступке растирают в мельчайший порошок 14,5 г кальция карбоната с 25 мл воды.

2. Получение осадка гидроксида алюминия. Осаждение гидроксида алюминия производится при температуре не выше

20 °С. При этом условии получается осадок, легко реагирующий с кислотой уксусной, а из теплых растворов образуется грубозернистый осадок, трудно растворяющийся в кислоте уксусной. К охлажденному прозрачному раствору квасцов при перемешивании понемногу (осторожно, жидкость сильно вспенивается вследствие выделения углекислого газа) прибавляют суспензию кальция

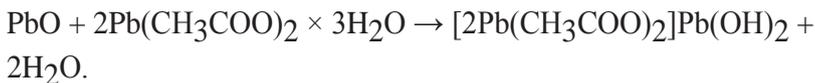
карбоната. Смесь перемешивают в течение 20 мин для удаления углекислоты и доведения реакции до конца. При этом в растворе находится калия сульфат, а в осадке — алюминия гидроксид и кальция сульфат. Полученную смесь отстаивают, прозрачную жидкость сливают, а осадок на воронке Бюхнера отмывают водой от электролитов. Полноту удаления калия сульфата проверяют с натрий кобальтгексанитритом $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_2]_6$, при этом не должно быть желтого осадка калийкобальтгексанитрита.

3. **Растворение осадка в кислоте уксусной.** Промытый почти сухой осадок переносят в колбу вместимостью 200 мл, добавляют 39,0 г разведенной 30% кислоты уксусной и перемешивают. В закрытой колбе смесь оставляют в покое на 2–3 сут (до следующего занятия). Полученный раствор отделяют от осадка декантацией.

4. Очистка раствора производится фильтрованием.

Раствор основного ацетата свинца (*Solutio Plumbi subacetatis*) Получение (1-й способ) раствора основного ацетата свинца взаимно-

действием свинца оксида со свинца ацетатом с образованием раствора основной уксусно-свинцовой соли $[\text{2Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2]\text{Pb}(\text{OH})_2$, (М.М. 891,9):



Рабочая пропись: Свинца

ацетата 30 г. Свинца

оксида 10 г.

Воды очищенной до 100 мл.

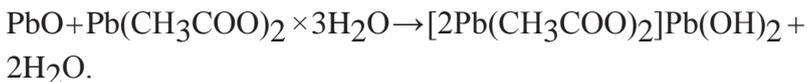
Приготовление. Технологический процесс состоит из трех стадий.

1. **Получение уксусно-свинцовой соли основной.** Свинца ацетат, свинца оксид, растертые в ступке в мельчайший порошок, и примерно 30 мл горячей свежeproкипяченной дистиллированной воды помещают в колбу вместимостью 200 мл и тщательно перемешивают в течение 30 мин до образования белой массы.

2. **Растворение основной уксусно-свинцовой соли.** По окончании взаимодействия к смеси добавляют остальное количество хорошо прокипяченной горячей дистиллированной воды и снова тщательно перемешивают в течение 5 мин. Жидкость переносят в колбу, плотно закрывают пробкой и оставляют для отстаивания на 2 сут (до следующего занятия).
3. **Фильтрование.** Отстоявшуюся жидкость фильтруют через складчатый фильтр в сухую колбу, прикрывая воронку стеклом для за-

щиты от углекислого газа воздуха (с углекислым газом образуются основные соли свинца карбоната, почти нерастворимые в воде).

Получение (2-й способ) основного ацетата свинца взаимодействием свинца оксида с кислотой уксусной:



Рабочая пропись:

Кислоты уксусной 80% 10 г.

Свинца оксида 19 г.

Воды очищенной 72 мл.

Технологический процесс состоит из двух стадий.

- 1. Получение свинца ацетата.** В колбу с обратным холодильником помещают 10 г 80% уксусной кислоты, 2 мл свежепрокипяченной дистиллированной воды и нагревают на водяной бане до 60 °С, после чего загружают 19 г мельчайшего порошка свинца оксида. Смесь нагревают до 80 °С при интенсивном помешивании до получения жидкости сероватого цвета. Это указывает, что свинца оксид полностью вступил в реакцию. Добавляют 70 мл свежепрокипяченной воды и нагревают до 80–95 °С. Смесь отстаивают 2 сут при комнатной температуре.
- 2. Фильтрация.** Раствор быстро фильтруют в сухую колбу и укупоривают.

Спиртовые растворы (*Solutiones spirituosae*)

Спирт этиловый — бесцветная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняющаяся и горячая. По фармакологическим свойствам относится к депрессантам (угнетает центральную нервную систему), проявляет наркотическое и токсическое действие на организм, из-за антисептических свойств может применяться как консервант. Хороший растворитель, во всех соотношениях смешивается

вается с водой. В фармацевтической технологии используется спирт ректифицированный с концентрацией 95,57% (m). При смешивании с водой происходит контракция, которая выражается в изменении объема и нагревании.

Особые физико-химические свойства этилового спирта (горючесть, летучесть, способность гидратироваться) стали причиной ряда особенностей в технологии спиртовых растворов. При разведении этилового

спирта необходимо учитывать явление контракции. Из-за летучести и пожароопасности в технологии спиртовых растворов не применяются нагревание до высоких температур, а для предотвращения потери растворителя все процессы проводят в закрытом оборудовании (для предотвращения потери летучего растворителя), фильтрование проводят, используя друк-фильтры.

На производство поступает 96,2–96,7% этанол, который разводят водой до требуемой концентрации.

Концентрация этанола выражается в объемных процентах (%) и в процентах по массе (%_m). Если нет значка «m» после обозначения концентрации, то подразумеваются объемные проценты.

Концентрация этанола в объемных процентах (C_v) показывает, какое количество миллилитров безводного этанола (б/в) содержится в 100 мл водно-спиртового раствора при 20 °С. Концентрация этанола в процентах по массе (C_m) показывает, какое количество граммов безводного этанола содержится в 100 г водно-спиртового раствора. Соотношения между объемными процентами и процентами по массе указываются в алкоголиметрической табл. 1 ГФРФ XIII, составленной на основании зависимости:

$$C_v \times \rho_{\text{б/в этанола}} = C_m \times \rho_{\text{водно-спиртового раствора}}$$

В таблице приведены также значения плотности водно-спиртовых растворов при 20 °С и содержание безводного этанола (количество граммов в 100 мл при 20 °С и количество миллилитров в 100 г при взвешивании на воздухе).

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах определяют стеклянными и металлическими спиртомерами с учетом температуры раствора, а также по плотности (рис. 5.2), используя алкоголиметрическую табл. 1 ГФРФ XIII (при температуре 20 °С) и I–IV ГОСТ.

Стеклоанный спиртомер при температуре 20 °С показывает концентрацию этанола в объемных процентах. Если показания снимаются при другой температуре, концентрацию находят с помощью табл. III ГОСТ. Концентрация этанола стеклянными спиртомерами класса 0,5 опреде-

ляется с точностью 0,5%. Комплект состоит из двух или трех спиртомеров (0–60%, 60–100% или 0–40%, 40–70%, 70–100%).

Показания металлического спиртомера условны и складываются из показания гири и шкалы. Металлический спиртомер снабжен комплектом из 10 гирек: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 условных единиц.

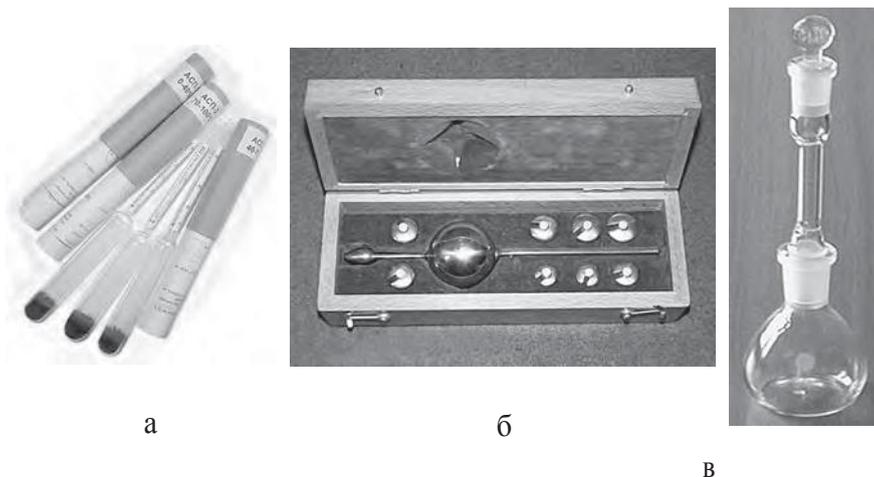


Рис. 5.2. Приборы для определения концентрации этанола: а — стеклянный спиртомер; б — металлический спиртомер; в — пикнометр

Шкала имеет 10 больших делений, каждое из которых делится на 5 малых. Цена большого деления — 1, малого — 0,2. При погружении спиртомера без гирьки к показаниям шкалы прибавляют 100, а при погружении с гирькой — показания гирьки. Точность определения 0,1 деления шкалы спиртомера. Концентрация этанола в объемных процентах по показаниям металлического спиртомера определяется с помощью табл. IV ГОСТ. Денсиметр (ареометр) при температуре 20 °С показывает плотность раствора ρ_{20} , по которой находят концентрацию этанола, пользуясь алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII. Концентрацию этанола по показаниям денсиметра при температуре, отличающейся от 20 °С, определяют с помощью табл. I и II ГОСТ.

Более точно плотность растворов определяют пикнометром при 20 °С, рассчитывают ρ_{20} по формуле (ГФ РФ XII) и находят концентрацию этанола по алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII.

Разбавление водно-спиртовых растворов. Проводится по объему и по массе. При этом концентрация должна быть выражена соответственно в объемных процентах или в процентах по массе.

При разбавлении по объему рассчитывают необходимое количество крепкого этанола. Определение количества воды затруднено вследствие явления контракции, поэтому водой доводят раствор до требуе-

мого объема при температуре 20 °С. В ГФ РФ XIII имеются две алко-
лиметрические таблицы (3 и 4) для разбавления небольших количеств
этанола по объему с учетом контракции.

В производственных условиях этанол разводят в основном по массе (температура при этом не имеет значения), для чего объемную концентрацию этанола переводят в проценты по массе и проводят расчет по формуле или правилу смешения. При разведении небольших количеств этанола по массе без перевода объемной концентрации в концентрацию по массе пользуются алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII, в которой указывается количество граммов воды и этанола для получения 1 кг водноспиртового раствора требуемой концентрации. Концентрация этанола в таблице выражается целыми числами объемных процентов.

Учет этанола. На спиртобазах учет проводится по объему безводного этанола при 20 °С. Склады фармацевтических предприятий получают этанол-ректификат по объему с указанием температуры в мернике, показания металлического спиртомера, концентрации этанола (при 20 °С), множителя объемного содержания безводного этанола, объема безводного этанола при 20 °С.

Перевод объема полученного этанола-ректификата в массу проводится путем взвешивания, а также по расчету через абсолютный этанол по табл. VI ГОСТ, составленной с учетом взвешивания в воздухе.

Учет ведется по массе 96% (или 95%) этанола. В связи с этим количество полученного и израсходованного этанола пересчитывают на 96% этанол.

Лабораторная работа 5.2. Определение концентрации, разбавление и учет этанола

Задание

1. Определить содержание этанола в водно-спиртовом растворе.
2. Приготовить раствор этанола заданной концентрации.
3. Рассчитать объем безводного этанола при 20 °С, содержащегося в водно-спиртовом растворе, и массу водно-спиртового раствора, используя таблицы ГОСТ. Сравнить с массой раствора, полученной при взвешивании.
4. Рассчитать массу 96% этанола в водно-спиртовом растворе.
5. Составить проекты аппаратурной и технологической схем получе-

ния спиртового медицинского раствора.

6. Составить номенклатурный список неводных растворов, указать растворитель, концентрацию раствора, применение.

Выполнение лабораторной работы

Способы получения, состав и характеристика спиртовых медицинских растворов представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Способы получения, состав и характеристика спиртовых медицинских растворов, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование раствора	Состав	Описание	Получение	Показатели качества	Применение
Раствор салициловой кислоты. Спирт салициловый (<i>Solutio Acidisalicycli spiri-tuosa</i>)	Кислоты салициловой 10,0 г Спирта 70% до 1 л	Прозрачная бесцветная жидкость со спиртовым запахом	Растворением	Плотность не более 0,892 г/см ³ . Содержание салициловой кислоты 0,95–1,05%	Антисептическое средство, отвлекающее и раздражающее
Раствор Люголя с глицерином (<i>Solutio Lugolicum Glycerine</i>)	Йода 1 г Калия йодида 2 г Глицерина 94 г Воды очищенной 3 г	Прозрачная сиропообразная жидкость красно-бурого цвета с запахом йода	Получение концентрированного раствора йода в воде при длительном перемешивании. Затем при	Плотность 1,235–1,260 г/см ³ . Содержание йода 0,95–1,05%, калий йодида 1,9–2,1%	Наружно как противовоспалительное средство для смазывания слизистой оболочки горла и полости рта

			перемешивании добавляют глицерин с плотностью 1,240. Фильтруют		
--	--	--	---	--	--

Сиропы (*Sirupi*)

Информационный материал

Сиропы (ОФС.1.4.1.0012.15) — жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества. Сиропы широко используются в составе детских лекарственных форм с скорректированным вкусом.

Основное вещество для производства сиропов — сахароза. Для приготовления сиропов используется сахар с содержанием сахарозы не менее 99,9%. Концентрация сахарозы в сиробах ниже насыщенной, но не менее 45% (м/м) и не более 64% (м/м). В последние годы для снижения калорийности сиропов и для обеспечения возможности применения у пациентов, страдающих диабетом, сиропы стали готовить на подсластителях, примеры таких веществ и их характеристика приведены в табл. 5.6.

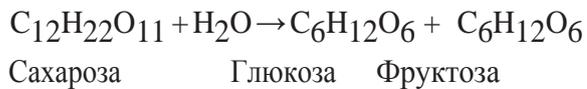
Сиропы, приготовленные не на сахарозе, могут иметь низкую вязкость. В таких случаях в их состав вводят вязкие растворители (например, глицерин, пропиленгликоль) и/или высокомолекулярные вещества (например, метилцеллюлозу). Для обеспечения стабильности в сиропы включают antimикробные консерванты (спирт этиловый, натрия бензоат, нипагин, сорбиновую кислоту и др.), для улучшения органолептических свойств — корригенты вкуса и запаха (ванилин, вишневый сок, масло апельсина и др.).

Приготовление сиропов. Простой сахарный сироп получают растворением сахара в кипящей воде (горячий метод) или без нагревания способом перколяции (табл. 5.7, 5.8).

Сахар заливают небольшим количеством воды очищенной, оставляют на 30 мин для разрыхления сахара, затем добавляют оставшееся количество воды и перемешивают до полного растворения, нагревая до температуры 60–70 °С. После растворения сироп необходимо дважды довести до кипения и удалить образовавшуюся пену. Варка сиропа должна производиться кратко, во избежание карамелизации, приводящей к изменению цвета и образованию редуцирующих веществ (продуктов

деградации сахара).

Горячий метод получения сиропа может сопровождаться гидролизом сахарозы, протекающей по реакции:

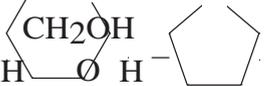


В результате гидролиза происходит инверсия сахарозы (от лат. *inversion* — перестановка) — изменение в растворе направления угла вращения плоско поляризованного света.

Удельное вращение сахарозы « α » равно $+66,53^\circ$ (26% водный раствор), глюкозы — от $+51,5$ до $+53^\circ$ (10% водный раствор), фруктозы — 92° (10% водный раствор). Фруктоза обладает большей и обратной по отношению к сахарозе и глюкозе величиной удельного вращения « α », что и приводит к инверсии — изменению знака вращения раствора с «+» на «-».

Приготовление лекарственных сиропов. Простой сахарный сироп используется в качестве основы для приготовления лекарственных сиропов. В зависимости от состава, их получают либо добавлением лекарственных веществ к сахарному сиропу, либо растворением сахара в водном растворе лекарственного вещества.

Таблица 5.6. Сахара и подсластители, применяемые в составе сиропов

Наименование	Структурная формула и описание	Свойства
Сахароза, свекловичный или тростниковый сахар	 <p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H} \text{ O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \quad \text{H} \text{ NO} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{O} \quad \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{H} \end{array}$ </p> <p>Дисахарид, состоящий из молекулы α-глюкозы и β-фруктозы</p>	Концентрированные растворы сахарозы обладают высоким осмотическим давлением, в результате чего в сиропах предотвращаются рост и развитие микро-организмов

Сорбит	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{H} \quad \text{OH} \\ \text{HO} \quad \text{H} \\ \text{H} \quad \text{OH} \\ \text{H} \quad \text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ <p>Шестиатомный спирт, обладающий сладким вкусом</p>	<p>Обладает пониженным содержанием калорий: 2,6 кКал (11 кДж) в 1 г против 4 кКал (17 кДж) в 1 г у сахарозы (64% калорийности сахарозы). Сладость на 40% ниже сахарозы. Встречается в яблоках, абрикосах, других косточковых плодах, но больше всего содержится в рябине. У больных сахарным диабетом он усваивается лучше, чем глюкоза, так как, превращаясь во фруктозу, не требует для усвоения инсулин. Стимулирует выделение желудочного сока и обладает желчегонными свойствами, слабительным действием; при превышении среднесуточной нормы может вызывать побочные эффекты</p>
--------	--	---

Наименование	Структурная формула и описание	Свойства
Ксилит	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{HCO} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{HOC} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{HC} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ <p>Многоатомный спирт (пентит)</p>	По калорийности ксилит близок к сахарозе (3,67 Кал/г). Фармакологическое действие аналогично действию сорбита; он обладает желчегонным (холецистокинетическим) эффектом. Не изменяет уровня инсулина и оказывает желчегонное действие, не вызывает кариес

<p>Фруктоза</p>	$ \begin{array}{c} \text{ОН О} \\ \text{НО} \quad \text{ОН} \\ \text{ОН ОН} \\ \text{Моносахарид, кетогексоза} \end{array} $	<p>В живых организмах присутствует исключительно D-изомер, в свободном виде — почти во всех сладких ягодах и плодах — в качестве моносахаридного звена входит в состав сахарозы и лактулозы. Калорийность фруктозы невысока: 56 г вещества содержат всего лишь 224 кКал, но при этом дают ощущение сладости, аналогичное 100 г сахарозы (400 кКал). Фруктоза не провоцирует кариес</p>
<p>Глюкоза, виноградный сахар, или декстроза</p>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{ОН} \quad \text{CH}_2\text{ОН} \\ \text{Н С О Н Н С О} \\ \text{ОН С ОН Н Н С С} \\ \text{ОН Н Н С ОН С С} \\ \text{ОНОН С С Н} \\ \text{Н ОН Н ОН} \\ \square\text{-глюкоза} \quad \square\text{-глюкоза} \\ \text{Моносахарид, шестиатомный сахар} \end{array} $	<p>Встречается в соке многих фруктов и ягод. Участвует в различных процессах обмена веществ в организме, усиливает окислительно-восстановительные процессы, улучшает антиоксическую функцию печени. Вливание растворов декстрозы частично восполняет водный дефицит. Противопоказана пациентам с сахарным диабетом</p>

Таблица 5.7. Производство сиропов

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Сироп сахарный			
Составление рабочей прописи для получения заданного количества сиропа	Расчет проводят исходя из стандартной прописи	Обучающие задачи 1–3	—
Получение насыщенного раствора сахара	Отвешивают сахар-рафинад и помещают во взвешенную фарфоровую чашку. Отмеривают цилиндром воду, половинным количеством воды заливают сахар и оставляют на 15–20 мин	Электронные лабораторные весы, мерный цилиндр, фарфоровая чашка диаметром 10–15 см	—

<p>Варка простого сахарно- го сиропа</p>	<p>К распавшимся на части кусочкам сахара добавляют остаток воды и осторожно нагре- вают на асбестовой сетке пламенем горелки до кипения. Образующуюся пену на поверх- ности удаляют шпателем. Время кипения 3–5 мин во избежание карамелизации сахара</p>	<p>Газовая горелка, тренож- ник, асбестовая сетка, термометр, шпатель</p>	<p>Температура кипе- ния 105–110 °С</p>
<p>Очистка</p>	<p>Горячий сироп процеживают через фильтру- ющий материал в сухой взвешенный флакон</p>	<p>Стеклянная воронка диа- метром 5–7 см, марля, флакон на 50–100 мл</p>	<p>Должен быть про- зрачным</p>

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Сиропы лекарственные			
Получение сиропа лекарственного	Рассчитывают и отвешивают лекарственные вещества и сироп. Лекарственные вещества растворяют в готовом сахарном сиропе при слабом нагревании и перемешивании, в случае необходимости добавляют консерванты	Весы лабораторные, водяная баня, колбы	—
Фасовка и упаковка	Предварительно простерилизованные и доверху наполненные флаконы плотно закупоривают пробками	Флаконы, пробки	Внешний вид, упаковка

Стандартизация	Сироп стандартизуют по количественному содержанию сахара (рефрактометрически), плотности, цветности, рН	Рефрактометр, денсиметр, рН-метр	Должен соответствовать требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации
----------------	---	----------------------------------	--

Таблица 5.8. Оценка качества, упаковка и условия хранения сиропов

Показатель	Метод определения/требования
Описание	Органолептически. Сиропы, как правило, должны быть прозрачными, допускается наличие опалесценции, не допускается наличие признаков кристаллизации сиропобразующего компонента. Указывают цвет и запах
Показатель преломления	Рефрактометрически. В соответствии с нормативным документом
Плотность	Пикнометрически в соответствии фармакопейным требованиям
pH	Потенциометрически в соответствии фармакопейным требованиям
Подлинность, содержание	В соответствии с нормативным документом
Консерванты	В соответствии с нормативным документом
Микробиологическая чистота	В соответствии фармакопейным требованиям: категория 3А. Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 мл; общее число грибов не более 10^2 в 1 мл; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мл
Упаковка	В комплекте упаковки могут быть предусмотрены мерная ложка, стаканчик или колпачок
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°C , если нет других указаний в нормативном документе

Лабораторная работа 5.3. Приготовление лекарственных сиропов

Задание

1. Приготовить 38–45 г простого сиропа сахарного и определить его показатели качества.

2. Использовать полученный сироп сахарный для приготовления сиропа солодкового корня (алтейного, ревеня).
3. Определить показатели качества полученного лекарственного сиропа.
4. Составить проекты аппаратурной и технологической схем получения сиропа.
5. Составить номенклатурный список сиропов с указанием названия используемых вспомогательных веществ.

Выполнение лабораторной работы

Способы получения, состав и характеристика сиропов представлены в табл. 5.9.

Таблица 5.9. Способы получения, состав и характеристика сиропов, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование сиропа	Состав	Описание	Получение	Показатели качества	Применение
Сироп сахарный (<i>Sirupus simplex</i> , <i>Sirupus Sacchari</i>)	Сахара рафинада 64 г Воды очищенной 36 г	Прозрачная бесцветная или слабо-желтого цвета густоватая жидкость сладкого вкуса, без запаха	Растворением (горячий метод)	Плотность 1,301–1,313. Показатель преломления 1,451–1,454. Реакция раствора нейтральная. Отсутствие патоки, инвертного сахара, хлоридов, сульфатов кальция и тяжелых металлов	Для приготовления лекарственных сиропов и как вспомогательное вещество
Сироп солодкового корня (<i>Sirupus Glycyrrhizae</i>) , сироп	Экстракта солодкового корня густого 4 г. Сиропа	Жидкость желто-бурого цвета, своеобразного запаха и	Густой экстракт солодкового корня смешивают при слабом нагревании с	Плотность 1,290–1,310	Отхаркивающее, противовоспалительное средство

лакрично- го корня (<i>Sirupus Liquiritiae</i>)	сахарного 86 г. Спирта 10 г	вкуса	сиропом сахарным. К охлаж- денному сиропу при- бавляют 90% этанол		
Сироп ревенный (<i>Sirupus Rhei</i>)	Экстракт ревеня сухого 1,25 г Спирта 2 г Воды укропной 3 г Сиропа сахарного 94 г	Жидкость крас- но- бурого цвета, своеобразно го запаха и вкуса	Экстракт ревеня рас- творяют в смеси 90% этанола и укропной воды, фильтруют. За- тем примешивают си- роп сахарный, нагре- вают и дают вскипеть	Плотность 1,310– 1,340	Слабительн ое средство
Сироп алтейный (<i>Sirupus Althaeae</i>)	Экстракта ал- тейного корня сухого 2 г Сиропа сахарного 98 г	Густоватая, про- зрачная жидкость желтого цвета (в толстом слое — красновато- бу- рая), со своео- бразным запахом и сладким вкусом	Экстракт алтейного корня рассыпают тонким слоем по по- верхности сиропа сахарного и после набухания экстракта перемешивают при нагревании	Плотность 1,322– 1,327	Отхаркивающ ее, противовоспа ли- тельное средство и в качестве вку- совой добавки

Обучающие задачи (Тема: «Водные растворы»)

1. Как выражается и как определяется концентрация водных растворов кислот и щелочей?
2. Определить концентрацию раствора аммиака, если показание денсиметра при температуре 18 °С равно 0,915. Показание денсиметра при температуре 15 °С, погруженного в раствор кислоты хлористоводородной, 1,090.
3. Чему равна концентрация кислоты? Сколько надо взять этой кислоты для приготовления 3,6 кг 8,3% раствора?
4. Сколько воды следует добавить к 1,2 л кислоты уксусной, плотность которой 1,060 при температуре 23 °С, чтобы приготовить 30% раствор?
5. Получено 240 мл раствора основного ацетата алюминия с плотностью 1,050. Сколько нужно добавить воды, чтобы получить препарат с плотностью 1,048?
6. Какое количество раствора основного ацетата алюминия с плотностью 1,052 потребуется для укрепления 2 кг раствора основного ацетата алюминия с плотностью 1,040, чтобы получить раствор с плотностью 1,048?
7. Сколько следует взять раствора основного ацетата свинца с плотностью 1,330, чтобы получить 3 кг раствора с плотностью 1,230?
8. По стехиометрическому уравнению получения основной уксусно-свинцовой соли из оксида свинца и ацетата свинца рассчитать необходимое количество ацетата свинца для получения 100 г раствора.
9. Рассчитать по стехиометрическому уравнению теоретическое количество металлического алюминия, необходимое для получения 200 частей раствора основного ацетата алюминия способом электролиза.
10. По стехиометрическому уравнению рассчитать количество квасцов, необходимое для получения 150 частей раствора основного ацетата алюминия химическим способом.

Примеры решений

1. Концентрация растворов кислот и щелочей выражается в процентах по

массе. Помимо метода нейтрализации, концентрацию растворов кислот, щелочей и аммиака определяют по плотности с помощью таблиц (см. приложение). Таблицы показывают зависимость между плотностью водных растворов ρ_{20} и их концентрацией. Если плотность определена при температуре, отличающейся от $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ρ_t), для пользования таблицами сначала делают расчет по формуле:

$$\rho_{20} = \rho_t + \alpha \times (t - 20),$$

где α — поправочный температурный коэффициент, показывающий изменение плотности при изменении температуры на 1°C .

2. Значение α после интерполяции равно 0,00053.

$$\rho_{20} = 0,915 - 0,00053 \times 2 = 0,9139;$$

$$0,9164 — 22\%;$$

$$0,9131 — 23\%;$$

$$0,0033 — 1\%;$$

$$0,0008 — x;$$

$$x = 0,24;$$

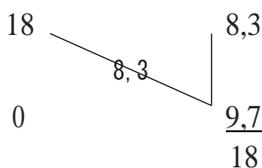
$$c = 22,76\%.$$

- 3.

$$\rho_{20} = 1,090 - 0,00044 \times 5 = 1,0878;$$

$$x = 3,6 \times 8,3/18 = 1,66 \text{ кг.}$$

По правилу смешения:



$$18 — 8,3;$$

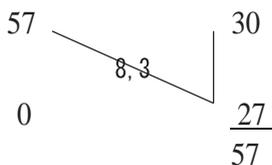
$$3,6 — x;$$

$$x = 3,6 \times 8,3/18 = 1,66 \text{ кг.}$$

- 4.

$$\rho_{20} = 1,060 + 0,00082 \times 3 = 1,0625;$$

$$c = 57\%;$$



$$30 - 27;$$

$$1,2 \times 1,0625 - x;$$

$$x = 1,148 \text{ кг.}$$

x
=
1
,
7
0
K
Г
.

8. В 100 г раствора основного ацетата свинца должно содержаться 17,4 г свинца (считая по высшему пределу).

$$758,7 — 621,63;$$

$$x — 17,4;$$

$$x = 21,23 \text{ г.}$$

9. В 200 частях жидкости Бурова должно содержаться 18,4 г основной уксусно-алюминиевой соли, считая по высшему пределу концентрации 9,2%.

$$53,94 \text{ г алюминия} — 324,20 \text{ г соли};$$

$$x — 18,4 \text{ г};$$

$$x = 3,06 \text{ г алюминия.}$$

10. В 150 частях раствора основного ацетата алюминия содержится 13,8 г оксоацетата алюминия, считая по высшему пределу концентрации 9,2%.

$$948,8 \text{ г квасцов} — 324,2 \text{ г оксоацетата алюминия};$$

$$x — 3,8 \text{ г};$$

$$x = 40,39 \text{ г.}$$

Обучающие задачи (Тема: «Спиртовые растворы»)

1. Определить концентрацию этанола по показаниям стеклянного спиртомера 95 и 70 при 20 °С.
2. Определить концентрацию этанола по показанию стеклянного спиртомера 78 при 25 °С.
3. Как прочесть показания металлического спиртомера, нагруженно-го гирькой 70, если он погрузился в раствор с температурой 25 °С до деления 4,3. Чему равна концентрация этанола?
4. Определить концентрацию этанола по показаниям металлического спиртомера 101,4 при 16 °С и 93,8 — при 0 °С.
5. Определить концентрацию этанола по показанию денсиметра 0,814 при 20 °С.
6. Определить концентрацию этанола по показанию денсиметра 0,814 при 15 °С.
7. Найти концентрацию этанола по плотности, определенной с по-

мощью пикнометра: масса пустого пикнометра $m = 9,205$, масса пикнометрасводой $m_1 = 19,1605$, масса пикнометрасэтанолом $m_2 = 7,3405$.

8. Сколько потребуется 96,5% этанола и воды, чтобы приготовить 60 кг 70% этанола?

9. Сколько нужно взять 96% этанола и воды, чтобы приготовить 2 кг 70% этанола?
10. Получено 100 л 96,5% этанола при температуре 20 °С. Определить объем безводного этанола.
11. Склад получил 202,96 л 96,5% этанола при 0 °С. Определить объем безводного этанола при нормальных условиях (20 °С).
12. Спиртозавод отпустил 200 л безводного этанола при 20 °С в виде 96,5% этанола. Определить объем отпущенного этанола при 16 °С и при 0 °С, пользуясь табл. V ГОСТ. Определить массу 96,5% этанола, пользуясь табл. VI ГОСТ.
13. Получено 100 кг 96,5% этанола. Сделать пересчет на 96% этанол по формуле и по табл. VI ГОСТ.
14. Денсиметр, погруженный в глицерин при 25 °С, показывает 1,250. Чему равна концентрация глицерина и сколько его потребуется, чтобы получить 2 кг глицерина с плотностью 1,2347?

Примеры решений

1. 95 и 70%. Это значит, что в 100 мл этанола при 20 °С содержится соответственно 95 и 70 мл безводного этанола.
2. 76,45% (табл. III ГОСТ).
3. Показания металлического спиртомера $70 + 4,6 = 74,6$ условных единиц $C_V = 80\%$ (табл. IV ГОСТ).
4. 96,5% и 96,5% (табл. V ГОСТ).
5. 94,33% (ГФ РФ XII, алкоголиметрическая табл. 2).
6. 95,45% (табл. II ГОСТ).
- 7.

$$\rho_{20} = \frac{(17,3405 - 9,205) \cdot 0,99703}{19,1605 - 9,205} + 0,0012 = 0,8160.$$

Концентрацию этанола по плотности при 20 °С находят (ГФ РФ XII, табл. 2) 93,83 и 90,77% (m).

8. 96,5% — 94,57% (m); 70,0% — 62,40% (m) (ГФ РФ XI, алкоголиметрическая табл. 2).

По правилу смешения:

$$\begin{array}{r} 97,57 \\ 0 \end{array} \begin{array}{l} \diagdown 62,40 \\ \diagdown 32,17 \\ \hline 94,57 \end{array}$$

$$97,57 — 62,40;$$

$$60 — x;$$

$$x = 60 \times 62,40/94,57 = 39,59 \text{ кг этанола } 96,5\%.$$

Количество воды 20,41 кг рассчитывается аналогично или по разнице.

9. 1330 г 96% этанола и 670 г воды (ГФ РФ XI, алкоголиметрическая табл. 2).
10. 96,5 л безводного этанола.
11. $202,96 \text{ л} \times 0,9854 = 200 \text{ л безводного этанола.}$
12. Отпущено при 16°C :

0,9692 л безводного этанола — 1 л 96,5% этанола;

$$200 \text{ л} — x \text{ л};$$

$$x = 206,36 \text{ л } 96,5\% \text{ этанола.}$$

Отпущено при 0°C 202,96 л 96,5% этанола.

Масса 96,5% этанола:

1,1998 л б/в этанола — 1 кг 96,5% этанола; 200

$$\text{л} — x \text{ кг};$$

$$x = 166,69 \text{ кг } 96,5\% \text{ этанола.}$$

13.

$$x = P \times b/a;$$

$$100 = P \times 93,83/94,57;$$

По табл. VI ГОСТ: $P = 100,78 \text{ кг.}$

1,1905 л б/в этанола — 1 кг 96% этанола;

$$119,98 \text{ л} — x \text{ кг};$$

$$x = 100,78 \text{ кг } 96\% \text{ этанола.}$$

14. Глицерин разбавляют по массе. Для этого необходимо знать его концентрацию, которую находят по плотности с помощью таблицы (см. приложение 3). Выражается концентрация глицерина в процентах по массе.

$$\rho_{20} = 1,250 + 0,00061 \times 5 = 1,2531;$$

$$c = 96,89\%;$$

$$x = 2 \times 90/96,89 = 1,858 \text{ г глицерина.}$$

Обучающие задачи (Тема: «Сиропы»)

1. Дайте обоснование введению крепкого этанола в состав лекарственных сиропов, содержащих густые экстракты из растительного сырья.

2. Подлежит ли хранению и использованию для приготовления лекарственных сиропов простой сироп сахарный с концентрацией сахара 55% и плотностью ниже 1,301?
3. Как отразится на свойствах сиропа сахарного нарушение температурного режима при его варке?
4. В табл. 5.10 приведены составы лекарственных сиропов. Поясните назначение каждого ингредиента.

Таблица 5.10. Составы лекарственных сиропов

Торговое название	Ингредиенты
Бронхикум® С	Жидкий экстракт травы тимьяна (1:2–2,5), раствор аммиака 10%, глицерол 85%, этанол 90%, вода, натрия бензоат, розы масло, сок вишневый концентрированный, сахарный сироп инвертный (сахароза, декстроза, фруктоза), декстроза жидкая (глюкоза жидкая), лимонной кислоты моногидрат, вода очищенная
Синекод♠	Сорбитол, глицерол, сахаринат натрия, бензойная кислота, ванилин, этанол, гидроксид натрия, вода дистиллированная
Гербион♠	Водный жидкий экстракт листьев подорожника ланцетовидного <i>Plantaginis lanceolatae</i> (1:5). Водный жидкий экстракт цветков мальвы <i>Malvae sylvestris</i> (1:5). Аскорбиновая кислота. Сахароза, метилпарагидроксибензоат (E218), апельсина масло

Примеры решений

1. Густые экстракты, как правило, содержат до 25% влаги, поэтому введение их в сироп сахарный приводит к понижению концентрации сахара ниже 60% и вследствие этого к микробной порче (брожению).

При получении сиропа корня лакричного введение 4 частей густого экстракта снижает содержание сахара в сиропе до 55,04%.

Расчет:

в 100 частях сиропа сахарного — 64 части сахара; в

86 — x ;

$x = 55,04$ части.

В связи с изложенным выше 90% этанол в сиропах лекарственных используется как консервант.

2. Простой сироп сахарный с плотностью ниже 1,301 и концентрации сахара 55% хранению не подлежит, так как легко подвергается микробной порче. Его следует довести до стандартной концентрации сахара 64% путем добавления сахара-рафинада (на 36 частей 55% сиропа добавляют 9 частей сахара-рафинада) с последующим кратковременным кипячением. Сироп с концентрацией 55% можно использовать для получения лекарственных сиропов с условием добавления консервантов.
3. Нарушение температурного режима при варке сахарного сиропа приводит к инверсии сахарозы и карамелизации — потемнению раствора.

5.2. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В АМПУЛАХ (*SOLUTIONES PRO INJECTIONIBUS IN AMPULLIS*)

Информационный материал

В настоящее время фармацевтическими предприятиями производятся различные стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

Лекарственные формы для парентерального применения:

- инъекционные и инфузионные лекарственные формы (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);
- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;
- твердые лекарственные формы, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм (порошок; лиофилизат, в том числе лиофилизированный порошок);
- лекарственные формы для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

Определения лекарственных форм для парентерального применения и требования к ним приведены в ОФС.1.1.4.1.0007.15.

- **Раствор для инъекций** (в том числе гель для инъекций) — водный

или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения.

- **Эмульсия для инъекций** — эмульсия типа «масло в воде» или «вода в масле», предназначенная для инъекционного введения.

- **Суспензия для инъекций** — суспензия, предназначенная для инъекционного введения.
- **Раствор для инфузий** — водный раствор для внутрисосудистого введения объемом 100 мл и более.
- **Эмульсия для инфузий** — эмульсия для внутрисосудистого введения типа «масло в воде» объемом 100 мл и более.
- **Концентрат для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм** — жидкая лекарственная форма, из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную лекарственную форму.
- **Порошок для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм** — твердая дозированная лекарственная форма с добавлением или без вспомогательных веществ, обладающая свойством сыпучести, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.
- **Лиофилизат для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм** (в том числе лиофилизированный порошок) — твердая дозированная лекарственная форма, полученная методом лиофилизации, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.
- **Лекарственные формы для имплантации** — лекарственные формы, предназначенные для имплантации и высвобождающие лекарственное вещество/вещества в течение определенного (длительного) периода времени.

Среди стерильных лекарственных форм особое место занимают растворы, которые в зависимости от пути введения и объема упаковки делят на растворы для инъекций и инфузионные.

Требования к стерильным лекарственным формам

Физиологические особенности пути введения обосновывают требования к стерильным лекарственным формам, вводимым инъекционным путем:

- стерильность;
- физиологическое значение рН;
- химическая чистота;
- отсутствие механических включений.

Дополнительные требования:

- для инфузий и глазных капель:
 - осмолярность и осмоляльность;
 - изотоничность;

- изогидричность;
- изоионичность;
- для вводимых внутривенно — апиrogenность.

Организация производства

Принципы производства стерильных лекарственных форм регламентируются приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Они направлены на сведение к минимуму риска контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Требования к персоналу, помещениям, фильтрации, стерилизации приведены также в этом документе.

Производство стерильных лекарственных средств осуществляется в чистых помещениях с соответствующим уровнем чистоты, с воздушными шлюзами для доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов.

На производстве применяют 2 категории технологических процессов:

- с финишной стерилизацией в первичной упаковке;
- в асептических условиях для термолабильных фармацевтических субстанций.

Чистые помещения и чистые зоны классифицируются в зависимости от содержания аэрозольных частиц в 1 м^3 воздуха. Эта классификация приведена в табл. 5.11, предельные значения микробной контаминации чистых зон — в табл. 5.12.

В чистых помещениях проводится постоянный микробиологический мониторинг и мониторинг параметров воздушной среды (давление воздуха, влажность, температура, кратность обмена, наличие аэрозольных частиц, тип и скорость движения воздуха).

Примеры технологических операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты в соответствии с требованиями нормативной документации, приведены в табл. 5.13.

Таблица 5.11. Нормы содержания аэрозольных частиц в 1 м^3 воздуха в чистых зонах

	В оснащенном состоянии	В эксплуатируемом состоянии
--	-------------------------------	------------------------------------

Зона	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	

Примечание. Оснащенное состояние — персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние — с заданным числом работающего персонала.

Таблица 5.12. Предельные значения микробной контаминации чистых зон

Зона	В воздухе, КОЕ/м ³	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (*)	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	Менее 1	Менее 1	Менее 1	Менее 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

Примечание. (*) допускается менее 4 ч для некоторых образцов.

Таблица 5.13. Примеры технологических операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты

Класс	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации
A	Наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации
C	Приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации. Наполнение продукции
D	Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения
Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях
A	Асептическое приготовление и наполнение

С	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Операции с материалами после мойки

Характеристика упаковок для стерильных лекарственных средств

Для стерильных жидких лекарственных форм используют различные виды упаковок: стеклянные флаконы, полимерные мешки, буфусы, шприц-тюбики, ручки-инъекторы, преднаполненные шприцы, но чаще всего — ампулы, которые в настоящее время изготавливают из стекла или полимеров.

Характеристика материалов для первичной упаковки стерильных лекарственных средств приведена в табл. 5.14.

Таблица 5.14. Характеристика основных материалов для стерильных упаковок

Материал упаковки	Преимущества	Недостатки
Стекло	Герметичность; высокая совместимость с лекарственными веществами и растворителями; низкая стоимость	Хрупкость; возникновение внутренних напряжений — необходимость вторичной упаковки для предотвращения разрушения ампул при транспортировке; опасность травмирования медицинского персонала или загрязнения раствора стеклянной пылью при вскрытии ампул. Выщелачивание — растворение компонентов стекла в воде с повышением pH раствора
Полимеры: полиэтилен высокой и низкой плотности; полипропилен; поликарбонат; фторопласт и др.	Легкость вскрытия и использования; отсутствие травмирующих осколков при вскрытии; возможность производства упаковки и наполнения в одном цикле по технологии «выдувание–запайка–	Возможная несовместимость полимера с растворителем или с лекарственным веществом; недостаточная защита от кислорода воздуха; возможность загрязнения раствора полупродуктами синтеза или продуктами разложения полимера,

	герметизация»	технологическими добавками; возможность адсорбции лекар- ственного вещества на поверх- ности полимера
--	---------------	--

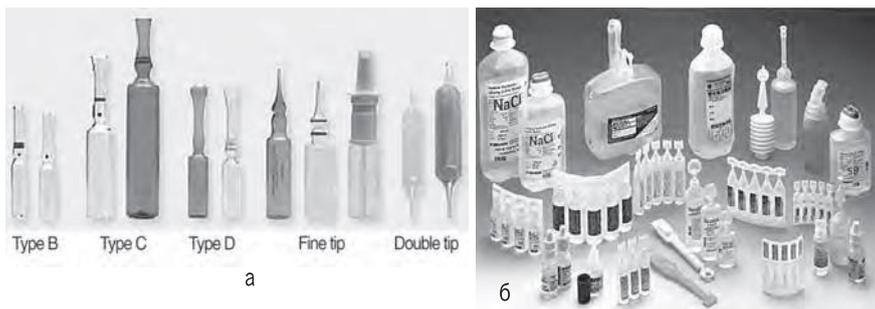
На рис. 5.3 изображены основные типы стеклянных ампул:

- тип В (с прямым раструбом);
- тип С (с расширенным раструбом);
- тип D (запаянные ампулы);
- тип Fine&Double tip (остроконечные ампулы, запаянные с одной или двух сторон).

Ампулы могут иметь маркировочные кольца и кольца излома на капилляре, по которому происходит образование трещины при вскрытии ампулы из-за его повышенной хрупкости.

Требования к качеству ампульного стекла:

- термическая устойчивость (способность не разрушаться при рез- ких колебаниях температуры);



190
технология

Фармацевтическая

Рис. 5.3. Основные типы ампул (а) и полимерных упаковок (б)

- химическая устойчивость (минимизация взаимодействия компонентов стекла с раствором, выделения ионов в раствор — выщелачивания);
- механическая прочность (для противостояния нагрузке в процессе производства, транспортировке, хранении);
- необходимая хрупкость (для легкого вскрытия капилляра ампулы);
- прозрачность (для оптического и визуального контроля раствора на отсутствие механических включений);
- легкоплавкость (для запайки ампул, заполненных раствором, при сравнительно низкой температуре);
- бесцветность (для обнаружения изменения цвета раствора).

Марки отечественного медицинского стекла по ГОСТ 19808-86 и применение приведены в табл. 5.15.

Таблица 5.15. Марки и назначение медицинского стекла

Марка стекла	Предназначено для хранения
НС-1	Нечувствительных к рН растворов
НС-2	Препаратов крови, инфузионных растворов
НС-3	Чувствительных к изменению рН растворов
СНС-1	Для светочувствительных растворов

Основные показатели качества медицинского стекла:

- щелочестойкость;
- водостойкость;
- легкоплавкость;

- цветность;
- прозрачность;
- мышьяк;
- светопропускание.

В настоящее время производителями лекарственных форм широко применяются стеклянные упаковки европейского качества. В табл. 5.16 охарактеризованы свойства и применение стекла различных гидролитических классов по Европейской фармакопее.

Таблица 5.16. Классы стекла по Европейской фармакопее 7.0

Класс стекла	Свойства	Применение
I	Нейтральное стекло высокой гидролитической устойчивости самого стекла	Для всех видов парентеральных и непарентеральных лекарственных препаратов, для человеческой крови и ее компонентов
II	Силикатное стекло высокой гидролитической устойчивости, достигнутой специальной обработкой стекла	Для кислых и нейтральных водных растворов для парентерального применения
III	Силикатное стекло средней гидролитической устойчивости	Для неводных растворов и порошков для парентерального применения, лекарственных препаратов непарентерального применения
IV	Силикатное стекло низкой гидролитической	Для твердых, жидких или мягких препаратов

	устойчивости	непарентерального применения
--	--------------	------------------------------

Растворители для инъекционных растворов

В технологии инъекционных растворов используют водные и неводные растворители. К *водным растворителям* относятся вода и водные растворы спирта, глицерина, полиэтиленгликоля-400 и пропиленгликоля. К *неводным растворителям* относятся жирные масла, этиловый спирт, глицерин и др.

Требования к растворителям для инъекционных лекарственных форм:

- нетоксичность;
- отсутствие местного раздражающего действия;
- химическая совместимость с лекарственными и вспомогательными веществами;
- устойчивость при термической стерилизации;
- низкая вязкость.

Вода для инъекций. Вода для инъекций, согласно требованиям ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций», имеет такие же критерии качества, что и вода очищенная. В настоящее время дополнительно нормируется **допустимое количество бактериальных эндотоксинов** — менее 0,25 ЕЭ/ мл, предельно допустимые значения электропроводности ниже, чем для воды очищенной, например, при 20 °С величина не должна превышать 2,7 мкСм/см. **Микробиологическую чистоту** определяют методом мембранной фильтрации, при этом объем образца для испытания составляет 200 мл. Норма по показателю — не более 10 микроорганизмов в 100 мл при отсутствии бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Получение воды для инъекций. Вода для инъекций может быть получена из специально подготовленной (методами фильтрования, ионного обмена, электродеионизацией или др.) воды способом дистилляции или обратным осмосом.

Краткая характеристика методов получения воды для инъекций приведена в табл. 5.17.

В промышленных условиях применяют **аквадистилляторы**: термо-компрессионный, многоступенчатый горизонтальный или вертикальный, Финн-аква и др.

Хранение и распределение воды для инъекций. Предпочтительно использовать свежеприготовленную воду. Надежное хранение воды осуществляется в специальных системах из инертного материала, где вода находится в постоянном движении при высокой температуре (в пределах 80–95 °С), т.е. циркулирует из одной емкости в другую с постоянной скоростью. Максимальный срок хранения воды для инъекций 24 ч в асептических условиях.

Таблица 5.17. Краткая характеристика методов получения воды для инъекций

Метод	Преимущества	Недостатки
-------	--------------	------------

Дистилляция	Высокая степень очистки, надежность, возможность получения горячей воды, возможность обработки аппарата паром	Высокая стоимость, неэкономичность за счет большого потребления энергии и воды
Обратный осмос	Экономичность	Возможность микробной контаминации, возможность «проскока» примесей при дефектах мембраны, необходимость частой замены мембран (2–4 раза в год)

Неводные растворители. Неводные растворители применяют для приготовления растворов веществ, нерастворимых в воде, гидролизующихся, а также для получения растворов пролонгированного действия.

В качестве неводных растворителей применяют:

- одноатомные спирты (этиловый);
- многоатомные спирты (глицерин, пропиленгликоль);
- эфиры (этилолеат, бензилбензоат);
- амиды (ацетилсалицилат);
- жирные масла (оливковое, персиковое и др.).

Для повышения растворяющей способности используют комплексные растворители. В их состав входят этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид-400, бензиновый спирт и др.

Согласно ОФС.1.4.1.0007.15, лекарственные формы для парентерального применения, растительные масла, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать следующим требованиям:

- быть прозрачными при температуре 10 °С;
- быть без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости;
- кислотное число — не более 0,56;
- число омыления — от 185 до 200;
- йодное число — от 79 до 141.

Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны:

- быть прозрачными при охлаждении до 10 °С;
- иметь йодное число, не превышающее 140.

Перед использованием масла стерилизуют в герметично закрытой емкости в суховоздушных стерилизаторах при температуре 180 или 120 °С. К недостаткам масляных растворов относят:

- высокую вязкость;
- болезненность инъекций;
- возможность образования гранул в месте введения.

Стабилизация растворов. При изготовлении инъекционных растворов используют вспомогательные вещества:

- стабилизаторы;

- консерванты;
- солюбилизаторы (вещества, повышающие растворимость).

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ следует создать оптимальное значение рН раствора и исключить влияние кислорода и ка-

тализаторов в процессе изготовления лекарственной формы. Для этого заполнение ампул осуществляют в среде инертных газов или вводят в раствор стабилизаторы и антиоксиданты.

Для защиты лекарственного вещества от действия света используют упаковки из светозащитного стекла, в некоторых случаях изготовление раствора производят при красном свете.

Примеры технологий приготовления растворов веществ, нуждающихся в стабилизации, приведены в табл. 5.22.

Стерилизация — технологическая операция, цель которой — получение стерильных веществ, лекарственных форм, изделий, свободных от всех видов жизнеспособных микроорганизмов и их спор.

Государственная фармакопея Российской Федерации допускает применение следующих методов стерилизации лекарственных средств:

- термические методы:
 - насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование);
 - горячим воздухом (воздушная стерилизация);
- стерилизация фильтрованием (через фильтры с требуемым размером пор);
- радиационный метод стерилизации.

Условия и применение различных методов стерилизации приведены в табл. 5.18.

Все процессы стерилизации должны пройти валидацию.

Проведение стерилизующей фильтрации не считают достаточным условием стерилизации. Фильтры с размером пор 0,22 мкм (или менее) могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой. Предпочтительным является метод стерилизации паром.

В связи с тем что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту

фасовки.

Технология производства растворов для инъекций в ампулах представлена в табл. 5.19, оценка качества инъекционных растворов в ампулах — в табл. 5.20, составы, описание и показатели качества инъекционных растворов — в табл. 5.21, особенности технологического процесса получения растворов для инъекций — в табл. 5.22.

Таблица 5.18. Условия и применение методов стерилизации лекарственных средств

Метод стерилизации	Условия	Применение
Термический: насыщенный паром под давлением	Температура 120–122 °С, давление 120 кПа или температура 130–132 °С давление 200 кПа	Для водных растворов и других жидких лекарственных форм в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах, ампулах или других видах упаковки
Термический: горячим воздухом (воздушная стерилизация)	Температура не менее 160 °С в течение не менее 2 ч, температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца	Для стерилизации термостойких порошкообразных веществ (натрия хлорида, цинка оксида, талька, белой глины и др.) или минеральных и растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др.
Фильтрование	Фильтрацию осуществляют через мембранные фильтры с размером пор не более 0,45 мкм, затем — не более 0,22 мкм	Для термолабильных веществ, для лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке

Радиационный	Осуществляют путем об-лучения продукта ионизи-рующим излучением. Для этого метода стерилизации дозу поглощения устанав-ливают от 10 до 50 кгр	Для лекарственного рас-тительного сырья, лекар-ственных растительных препаратов, лекарственных средств растительного про-исхождения и др.
--------------	---	---

Таблица 5.19. Технология производства растворов для инъекций в ампулах

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Подготовка ампул к наполнению</p> <p>Вскрытие ампул (резка капилляров)</p>	<p>Вскрывают путем последовательного проведения двух операций: нанесение риски на наружной поверхности капилляра и обломка его по месту нарезки</p>	<p>Вращающийся диск для резки капилляров ампул или пилка-скапификатор, линейка</p>	<p>Визуально: на наличие сколов. С помощью линейки определяют общую длину ампул (допустимые отклонения ± 1 мм)</p>
<p>Мытье:</p> <p>наружной поверхности</p>	<p>Ампулы помещают в перфорированный диск-кассету и моют снаружи обессоленной водой (температура 50–60 °С) под давлением с помощью душа</p>	<p>Диск-кассета металлическая (20–50 отверстий); душ для наружной мойки ампул</p>	<p>—</p>
<p>внутренней поверхности</p>	<p>Мелкоемкие ампулы промывают вакуумным, а крупноемкие — шприцевым способом горячей деминерализованной водой и споласкивают очищенной водой</p>	<p>Лабораторный вакуум-аппарат для мойки ампул, кристаллизаторы; установка для шприцевой (фонтанной) мойки; бюретка с длинным наконечником — полый иглой</p>	<p>Отсутствие механических включений в ампулах, наполненных профильтрованной очищенной водой</p>

Сушка и стерилизация	Сушку осуществляют при температуре 120–130 °С — 20 мин, стерилизацию при 180 °С в течение 20 мин (лучший вариант: 200 °С — 15 мин). Эти операции обычно совмещают	Шкаф сушильный (стерилизационный); чашка Петри; химические стаканы вместимостью 25–30 и 250 мл; пергаментная бумага (25×25 см)	—
-----------------------------	---	--	---

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Анализ ампульного стекла: химическая и термическая стойкость	Ампулы вместимостью 1 мл моют водой очищенной. Заполняют свежерегнанной водой очищенной (рН 5,0–6,8) запаивают и стерилизуют при температуре 120 °С 30 мин. После охлаждения определяют рН воды потенциметрически	Паяльная горелка; автоклав; потенциометр	Сдвиг рН воды после стерилизации не должен превышать для стекла марки: НС-3 — 0,9; НС-1 — 1,3; АБ-1 — 4,5. Ампулы считаются термически стойкими, если после испытания 98% из них остались целыми
наличие остаточных напряжений в стекле	На экране полярископа проверяют окраску ампульного стекла. По ее интенсивности делают заключение о величине напряжений, имеющих в стекле	Полярископ	Окраска должна быть равномерной фиолетово-красной
Составление рабочей прописи для получения заданного объема раствора	Лекарственное вещество рассчитывают в единицах массы, а растворитель — до получения определенного объема раствора	См. обучающую задачу 1	—

<p>Подготовка растворителя</p>	<p>Воду для инъекций используют све-жеперегнанную (хранится не более 24 ч). Целесообразна специальная подготовка воды для инъекции. насыщение инертным газом или углекислотой при получении растворов легко окисляющихся веществ, насыщение азотом или другим инертным газом при получении растворов, чувствительных к углекислоте. масла до приготовления из них инъекционных растворов должны быть простерилизованы</p>	<p>Дистиллятор, емкость для хранения воды</p>	<p>Вода для инъекций должна отвечать всем требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации. Кислотное число масел должно быть не более 2,5</p>
---	---	---	---

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка лекарственного вещества	Подвергают предварительной очистке раствор лекарственного вещества, если оно не отвечает требованиям по чистоте	—	Лекарственные вещества должны удовлетворять действующим стандартам
Приготовление раствора для инъекций	Готовят в асептических условиях в специально оборудованной комнате или настольном боксе	Настольный бокс	—
Получение раствора	Рассчитанное количество лекарственного вещества помещают в стерильную мерную колбу, растворяют в части растворителя, а затем доводят растворителем до метки. Если предусмотрено регламентом, к растворам добавляют стабилизаторы	Мерные колбы вместимостью 25–50 мл, цилиндры, стаканы химические, бюретки	—
Проверка концентрации и pH раствора	Проводят согласно указаниям действующей нормативной документации. Исправление концентрации раствора на основании данных анализа ведут согласно расчетам по правилу смешения или соответствующим формулам	Рефрактометр. См. обучающие задачи 4 и 5	Отклонение содержания лекарственного вещества в растворе не должно превышать $\pm 3\%$ (если нет других указаний)

Фильтрование растворов	Водные инъекционные растворы (небольшие количества) фильтруют через стерильный фильтр «грибок», масляные — через лабораторный друк-фильтр или стерильный бумажный фильтр, вложенный в стерильную стеклянную воронку и воронку горячего фильтрования	Фильтр «грибок» с колбой Бунзена, стеклянная воронка, воронка горячего фильтрования, лабораторный друк-фильтр	Не должно быть механических включений
-------------------------------	---	---	---------------------------------------

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Наполнение ампул раствором: вакуумный способ</p>	<p>В стерильный химический стакан (или кристаллизатор) наливают про- фильтрованный раствор. Ампулы (емкостью 1 или 2 мл), на- бранные в кассеты, помещают над стаканом так, чтобы капилляры были погружены в раствор на одинако- вую глубину. Стакан с раствором и кассетой с ампулами устанавливают в вакуум-эксикаторе и создают не- обходимое разрежение. Затем вырав- нивают давление в аппарате, впуская фильтрованный воздух, и наполняют ампулы раствором. После</p>	<p>Лабораторный вакуумный насос и вакуум-эксикатор; стерильный химический стакан или кристаллизатор емкостью 50мл. Хими- ческий стакан емстимо- стью 50 мл</p>	<p>Для обеспечения точной дозировки раствора не- обходимо внимательно следить за показаниями вакуумметра</p>

	<p>наполнения ампулы помещают в пустой стакан капиллярами вверх и создают разрежение в вакуум-эксикаторе. Избыток раствора вытесняется из капилляров и по их наружной поверхности стекает в стакан</p>		
<p>шприцевой способ</p>	<p>Дозу раствора подают в ампулу через полную иглу шприца, соединенную с бюреткой, заполненной раствором для наполнения. Конец иглы необходимо опустить ниже плечиков ампулы, иначе раствор не сможет поступать в ампулу и будет загрязнять капилляр</p>	<p>Бюретка, к нижнему концу которой резиновой трубкой присоединена полая игла</p>	<p>Вынимая иглу, необходимо следить, чтобы на ее конце не образовалось висюльки капли, которая вызывает смачивание капилляра ампулы и при запайке может обугливаться</p>

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Запайка ампул: способом закатки (оплавления капилляра)	Конец капилляра вносят в пламя паяльной горелки и нагревают при непрерывном вращении ампулы вокруг собственной оси до сплавания стекла	Газовая горелка, соединенная с воздуходувкой	Запайка не должна сопровождаться образованием крючка, вздутый на конце капилляра и
способом оттяжки	Капилляр вносят в пламя паяльной горелки на некотором расстоянии от его конца и нагревают при непрерывном вращении ампулы до размягчения стекла. При достижении достаточной пластичности стекла производят отрыв капилляра пинцетом, при этом капилляр заправляется	Газовая горелка, пинцет	обугливанием последнего
Контроль качества запайки	Запаянные ампулы набирают в кассеты, помещают над стаканом в вакуум-аппарат и создают разрежение, при этом раствор из незапаянных ампул будет вытекать	Лабораторный вакуумный насос и вакуум-эксикатор; стерильный кристаллизатор	Пустые ампулы отбраковывают, а раствор подлежит регенерации

		вместимостью 50 мл	
Стерилизация ампул с раствором	Насыщенным водным паром при избыточном давлении $0,11 \pm 0,02$ МПа, температура $(120 \pm 20^\circ \text{C})$. Время стерилизации 8–15 мин в соответствии с объемом раствора. Стерилизация фильтрованием	Паровой стерилизатор (автоклав). Установка для стерилизующего фильтрования	Отсутствие микрофлоры
Проверка целостности	После стерилизации горячие ампулы погружают в холодную подкрашенную воду или мыльный раствор (масляные растворы)	Фарфоровая чашка; 0,01% раствор метиленового синего, мыльный раствор	Наличие в ампуле окрашенной жидкости или помутнение раствора указывает на ее негерметичность

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Контроль чистоты раствора	См. табл. 5.20	—	—
Упаковка, маркировка	Упаковывают в коробки, помещая их в ячейки для каждой ампулы	Картонные коробки с гофрированными вкладышем	Внешний вид упаковки, соответствие требованиям по маркировке

Таблица 5.20. Оценка качества инъекционных растворов в ампулах

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Видимые механические включения (ОФС.1.4.2.0005.15)	Ампулы (100%) просматривают визуально на черном фоне на расстоянии 25 см от глаз	Электролампа в 60 Вт с рефлектором; черный и белый экран	В растворе не должно быть посторонних механических включений, видимых невооруженным глазом
Невидимые механические включения в лекарственных формах для	Метод 1 — счетно-фотометрический. метод 2 — электрочувствительных зон (метод Култера).	Прибор, основанный на принципе светоблокировки; счетчик Култера; бинокулярный микроскоп и фильтровальная	Согласно ОФС.1.4.2.0006.15

парентерального при- менения	Метод 3 — микроскопии	установка	
Качественный и ко- личество- ный анализ действующих веществ	Проводят согласно указаниям соответствующей норматив- ной документации	—	Отклонение содержания дей- ствующих веществ в растворе не должно превышать $\pm 3\%$ (если нет других указаний в соответствующих норматив- ных документах)

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Правильность наполнения	Проверку наполнения каждой серии ампул осуществляют измерением порознь: ампулы вместимостью 1, 2 и 5 мл (20 штук), 10 и 20 мл (10 штук) — с помощью калиброванного шприца; ампулы вместимостью 50 мл и более (5 штук) — с помощью калиброванного цилиндра. Определение объема раствора проводят при температуре 20 ± 2 °С	Калиброванные шприцы вместимостью 1, 2, 5, 10, 20 мл, калиброванные цилиндры вместимостью 50 и 100 мл	Объем раствора, взятый из ампулы шприцем, после вытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр не должен быть меньше номинального объема
рН раствора	Определяют потенциметрическим методом	Потенциометр или рН-метр; стандартные буферные растворы	Должен быть в пределах, указанных в соответствующих нормативных документах

Цветность. Прозрачность	Определяют путем сравнения с эталонами цветности и прозрачности	Эталоны цветности и прозрачности (Государственная фармакопея Российской Федерации)	Не должны превышать эталона, указанного в соответствующих нормативных документах
Стерильность	Осуществляют посев на питательные среды в стерильных условиях и выдерживают в термостате в течение определенного времени	—	Отсутствие жизнеспособной микрофлоры
Пирогенность	Определяют путем измерения температуры тела кроликов до и после инъекции	Стерильные и апирогенные посуда для разведения, шприцы и иглы для инъекций, электронный термометр	Отсутствие пирогенов в растворе определяют согласно ОФС.1.2.4.0005.15

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Бактериальные эндо- токсины	Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста <i>Limuluspoliphemus</i> (LAL-тест) или <i>Tachypleustridentatus</i> (TAL- тест)	Стеклоянная и пластикаовая по- суда, не содержащие эндоток- сины, стандарты эндотоксина, LAL-реактив	Содержание (отсутствие) бактериальных экдотоксинов в растворе определяют качественным или количе- ственным методом согласно ОФС.1.2.4..0006.15
Извлекаемый объем	В соответствии с ОФС.1.4.2.0003.15 извлекаемый объем лекар- ственных форм для паренте- рального применения	—	—

Примечание. Стерильность проверяется в бактериологической лаборатории.

Таблица 5.21. Составы, описание, показатели качества инъекционных растворов, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование раствора	Состав	Описание	Показатели качества
Растворновокаина 0,5; 1 или 2% для инъекции	Новокаина 5, 10 или 20 г. Раствора	Прозрачная бесцветная	Значение pH 3,8–4,5. Содержа- ние новокаина в 1 мл

<p>(<i>Solutio Novocaini 0,5; 1 aut 3% pro injectionibus</i>)</p>	<p>хлористоводородной кислоты 0,1 н до рН 3,8–4,5. Воды для инъекций до 1 л</p>	<p>жидкость</p>	<p>раствора должно быть соответственно 0,00485–0,00515, 0,0097–0,0103 или 0,0194–0,0206 г (определяется рефрактометрически)</p>
<p>Раствор кофеина-бензоата натрия 10% или 20% для инъекций (<i>Solutio Coffeini-natrii benzoatis 10 aut 20% pro injectionibus</i>)</p>	<p>Кофеина-бензоата натрия 100 г или 200 г. Раствора натрия гидроксида 0,1 н 4 мл. Воды для инъекций до 1 л</p>	<p>Бесцветная, прозрачная жидкость</p>	<p>Значение рН 6,8–8,5. Содержание кофеина-бензоата натрия в 1 мл раствора соответственно должно быть 0,068–0,06 или 0,116–0,124 г (определяется рефрактометрически)</p>

Наименование раствора	Состав	Описание	Показатели качества
Раствор новокаинамида 10% для инъекций (<i>Solutio Novocainamidi 10% pro injectionibus</i>)	Новокаинамида 100 г. Натрия метабисульфита 5 г. Воды для инъекций до 1 л	Прозрачная бесцветная жид- кость	Значение рН 3,8–5,0. В 1 мл раствора должно быть новокаинамида 0,097–0,103 г (определяется рефрактометрически)
Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций (<i>Solutio Acidi ascorbinici 5% pro injectionibus</i>)	Аскорбиновой кислоты 50 г. Натрия гидрокарбоната 23,85 г. Натрия сульфита безводного 2 г. Воды для инъекций, насыщенной углекислым газом, до 1 л	Прозрачная бесцветная жид- кость	Значение рН 6,0–7,0. В 1 мл раствора должно быть 0,0475–0,0525 г кислоты аскорбиновой (определяется рефрактометрически)
Раствор кальция хлорида 10% для инъекций (<i>Solutio Calcii chloridi 10% pro injectionibus</i>)	Кальция хлорида 100 г. Воды для инъекций до 1 л	Бесцветная прозрачная жид- кость	Значение рН 6,5–7,0. В 1 мл раствора должно быть 0,097–0,103 г $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (определяется рефрактометрически)
Раствор магния сульфата 20 или 25% для инъекций (<i>Solutio Magnesii sulfatis 20 aut 25% pro</i>	Магния сульфата 200 или 250 г. Воды для инъекций до 1 л	Прозрачная бесцветная жид- кость	Значение рН 6,2–8,0. В 1 мл раствора соответственно должно быть 0,194–0,206 или 0,242–0,258 г

<i>injectionibus</i>)			MgSO ₄ ×7H ₂ O (определяется реф- рактометрически)
Раствор глюкозы 10, 25 или 40% для инъекций (<i>Solutio Glucosi 10, 25 aut 40% pro injectionibus</i>)	Глюкозы безводной 100, 250 или 400 г. Раствора хлористоводородной кислоты 0,1 н до pH 3,0–4,0. Натрия хлорида 0,26; 0,26 г. Воды для инъекций до 1 л	Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость сладкого вкуса без запаха	Значение pH 3,0–4,0. Содержание глюкозы в 1 мл раствора соответственно должно быть 0,097–0,103; 0,242–0,258 или 0,388–0,412 г (определяется реф- рактометрически)

Наименование раствора	Состав	Описание	Показатели качества
Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций (<i>Solutio Hexamethylentetramini 40% pro injectionibus</i>)	Гексаметилентетрамина 400 г. Воды для инъекций до 1 л	Прозрачная бесцветная жидкость	Значение pH 7,8–8,2. В 1 мл раствора должно быть 0,388–0,412 г гексаметилентетрамина (определяется рефрактометрически)
Раствор камфоры в масле 20% для инъекций (<i>Solutio Camphorae oleosa 20% pro injectionibus</i>)	Камфоры 200 г. Масла персикового до 1 л	Маслянистая прозрачная жидкость свет-ложелтого цвета с запахом камфоры	Содержание камфоры в 1 мл раствора должно быть 0,19–0,21 г

Примечание. Для составления рабочей прописи см. обучающие задачи в конце главы.

Таблица 5.22. Особенности технологического процесса получения растворов для инъекций

Наименование раствора	Технология получения
Раствор новокаина 0,5; 1 или 2% для инъекций	Растворяют в воде для инъекций, подкисленной (рассчитанным) количеством стерильного 0,1 н раствора хлористоводородной кислоты (отмеривают с помощью микробюретки). Раствор доводят водой до метки и тщательно перемешивают. Фильтруют на погружном вакуум-фильтре «грибок».

	Наполнение ампул — вакуумным способом, запайка — способом закатки капилля- ров, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин
Раствор кофеина-бензоата на- трия 10 или 20% для инъекций	Растворяют в половинном количестве воды для инъекций при перемешивании и слабом нагревании, к которой добавляют рассчитанное количество стерильного 0,1 н гидроксида натрия (отмеривают с помощью микробюретки). Раствор количественно переносят в стерильную мерную колбу, доливают до метки водой для инъекций и тщательно перемешивают. Фильтруют на погружном вакуум-фильтре «грибок». Наполнение ампул — вакуумным способом, запайка — способом закатки капилля- ров, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин

Наименование раствора	Технология получения
Раствор новокаиамида 10% для инъекций	Компоненты раствора в стерильных условиях растворяют в половинном количестве воды для инъекций, доливают до метки водой для инъекций и тщательно перемешивают. Фильтруют на погружном вакуум-фильтре «грибок». Наполнение ампул — вакуумным способом, запайка — способом закатки капилляров, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин
Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций	Компоненты раствора растворяют в воде для инъекций, насыщенной углекислым газом, и доводят раствор до метки. Наполняют ампулы вакуумным способом, вакуум гасят углекислым газом, полученным в аппарате Киппа. Фильтруют на стерилизующих фильтрах, раствор насыщают углекислотой

Раствор кальция хлорида
10% для инъекций

Растворяют в воде для инъекций в стерильном мерном цилиндре до получения 10,5–11%.

Очистка

Раствор сливают в стерильную колбу, прибавляют 0,28 г гидроксида кальция, закрывают колбу ватным тампоном, нагревают до кипения и оставляют на 7 сут (до следующего занятия). После осаждения кальция сульфата и железа к раствору добавляют 0,1% активированного угля (подготовка активированного угля см. обучающую задачу 9). Раствор перемешивают и фильтруют через стерильный складчатый фильтр в стерильную колбу.

Установление стандартного значения рН

Определяют требуемое количество хлористоводородной кислоты титрованием 5 мл фильтрата (пипетка, точное измерение) 0,1 н хлористоводородной кислотой в присутствии метилового красного до переходного цвета (рН 5,5). Измерив объем фильтрата в мерном цилиндре, прибавляют из бюретки в него в соответствии с результатами титрования точно рассчитанное количество 1 н хлористоводородной кислоты. В отдельной порции полученного раствора (около 1–2 мл) проверяют рН по окраске его с раствором метилового красного: она должна быть переходной (не розовой и не желтой).

Измерив объем фильтрата и концентрацию кальция хлорида, рассчитывают необходимое количество воды для инъекций и разводят раствор до стандартной концентрации. Наполняют ампулы шприцевым способом, запайка методом оттяжки капилляра, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин

Наименование раствора	Технология получения
<p>Раствор магния сульфата 20 или 25% для инъекций</p>	<p>Растворяют в воде для инъекций в стерильном мерном цилиндре до концентрации 20,5–21%.</p> <p>Очистка</p> <p>Раствор сливают в стерильную колбу, прибавляют 0,1 г оксида магния, закрывают ватным тампоном, нагревают до кипения и оставляют на 7 сут (до следующего занятия). После осаждения гидроксида марганца и гидроксида железа к раствору прибавляют 0,1% активированного угля (подготовка активированного угля см. обучающую задачу 9). Раствор перемешивают и фильтруют через стерильный складчатый фильтр в стерильную колбу.</p> <p>Установление стандартного значения pH</p> <p>Определяют требуемое количество хлористоводородной кислоты титрованием 5 мл фильтрата 0,1 н хлористоводородной кислотой в присутствии метилового красного до переходного цвета (pH 5,5). Измерив объем фильтрата мерным цилиндром, прибавляют к нему из бюретки в соответствии с результатами титрования точно рассчитанное количество 1 н хлористоводородной кислоты. В отдельной порции полученного раствора (1–2 мл) проверяют отсутствие розовой окраски от фенолфталеина и розовой окраски от раствора метилового красного (в одной и той же порции). Измерив объем фильтрата и концентрацию магния сульфата, рассчитывают необходимое количество воды для</p>

	<p>инъекций и разводят раствор до стандартной концентрации. Фильтруют раствор на погружном вакуум-филт্রে «грибок». Наполняют ампулы шприцевым способом, запайка методом оттяжки капилляра, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин</p>
--	---

Наименование раствора	Технология получения
Раствор глюкозы 10, 25 или 40% для инъекций	<p>Рассчитанное количество глюкозы апиrogenной растворяют в половинном количестве воды для инъекций, а затем доводят водой до требуемого объема.</p> <p>Стабилизация</p> <p>К фильтрату добавляют рассчитанное количество стерильного раствора стабилизатора.</p> <p>Измерив объем фильтрата и концентрацию глюкозы, рассчитывают необходимое количество воды и доводят раствор до стандартной концентрации.</p> <p>Фильтруют раствор на погружном вакуум-фильтре «грибок».</p> <p>Наполняют ампулы шприцевым способом, запайка методом оттяжки капилляра, стерилизация автоклавированием при 120 °С — 8 мин</p>
Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций	<p>Растворяют в воде для инъекций в асептических условиях. Измерив объем раствора и концентрацию гексаметилентетрамина, рассчитывают необходимое количество воды и доводят раствор до стандартной концентрации.</p> <p>Стерилизация фильтрованием</p>
Раствор камфоры в масле 20% для инъекций	<p>Растворяют в предварительно простерилизованном (120 °С 2 ч при массе масла до 100 г) масле при температуре 40 °С, предварительно растерев камфору в ступке.</p> <p>Надрук-фильтре под давлением фильтрованного (стерильного) воздуха.</p>

	<p>При его отсуствии — через стерильный бумажный фильтр. Фильтруют при температуре раствора не выше 40 °С, учитывая летучесть камфоры</p>
--	---

Лабораторная работа 5.5. Подготовка ампул к наполнению раствором. Анализ ампульного стекла

Задание

1. Вскрыть (обрезать капилляр) ампулы.
2. Провести мытье ампул снаружи.
3. Промыть внутреннюю поверхность ампул: 20–25 мелкоемких (вместимостью 1 или 2 мл) — вакуумным способом, 9–10 крупноемких (вместимостью 10 или 20 мл) — шприцевым способом.
4. Высушить (и одновременно простерилизовать) ампулы.
5. Провести анализ ампульного стекла: проверить химическую и термическую стойкость, остаточные напряжения. Сделать заключение по результатам проверки.

Для проверки химической и термической стойкости ампульного стекла использовать 5 ампул вместимостью 1 мл.

Выполнение лабораторной работы

Подготовка ампул к наполнению.

Вскрытие (резка капилляров) ампул. Крупноемкие ампулы (вместимостью 5, 10 и 20 мл) вскрывают на одинаковой высоте, отламывая кончик капилляра после нанесения на стекло насечки-царапины с помощью вращающегося стального дискового ножа или пилки-скарификатора.

Мелкоемкие ампулы (вместимостью 1 и 2 мл) вскрывают в процессе изготовления на специальных приставках к ампулоформирующим автоматам, поэтому их получают с обрезанными капиллярами.

Мытье

- **Наружное.** Вскрытые ампулы набирают в перфорированные диски-кассеты, которые устанавливают на подставку. С помощью душирующего устройства, расположенного над кассетой, на ампулы подают фильтрованную горячую обессоленную воду (температурой 60 °С) и равномерно моют ампулы.
- **Внутренней поверхности.** Вакуумный способ мытья может быть осуществлен в лабораторном вакуум-моечном аппарате (вакуум-ном

эксикаторе). Ампулы, набранные в кассеты, помещают над стаканом с водой так, чтобы их капилляры были погружены в воду, и устанавливают в эксикатор, который плотно закрывают крышкой и подключают к вакуум-насосу. Затем в эксикаторе создают и резко сбрасывают вакуум. При создании в аппарате раз-

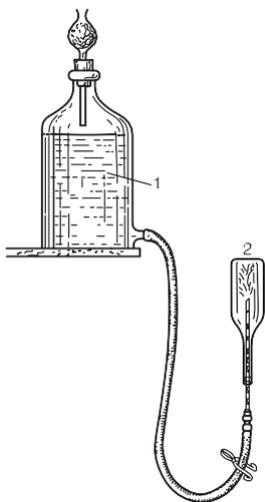
режения воздух, находящийся в ампулах, пузырьками выходит из капилляра.

В момент сброса вакуума (вакуумный кран перекрыт, а воздушный открыт) воздух, поступающий в аппарат, оказывает давление на воду и она с силой устремляется внутрь ампул, омывая их внутреннюю поверхность.

Затем ампулы помещают в аппарат над пустым стаканом и повторно создают разрежение. При этом вода, а с ней и механические примеси, ранее находившиеся на стенках ампул, удаляются. Цикл повторяют многократно. Ампулы моют 2–3 раза простой профильтрованной водой и 2–3 раза дистиллированной водой.

Шприцевой способ мойки в лабораторных условиях осуществляется с помощью стеклянной емкости, соединенной с длинной резиновой трубкой, в конце которой закреплена полая игла. Емкость заполняют

профильтрованной водой и устанавливают на полке на 1,5–2 м выше ампул, которые моют. Ампулы (емкостью 5, 10 или 20 мл) поворачивают доньшками кверху и по очереди надевают на вертикально установленную полую иглу (осторожно, следить за целостностью капилляров ампул) так, чтобы она достигала расширенной части ампул. Открывая зажим, получают струю воды, которая промывает ампулы. Промытые ампулы встряхивают для освобождения от остатков воды.



Сушка и стерилизация. Вымытые ампулы помещают капиллярами вниз в чистый химический стакан (для мелкоемких ампул можно использовать чашки Петри) и ставят в шкаф сушильный стерилизацион-

Рис. 5.4. Емкость с водой, приспособленная для мойки ампул: 1 — емкость с водой; 2 — ампула

ный, отрегулированный на нужную температуру. Режим сушки и стерилизации, а также методики анализа ампульного стекла и нормы приведены в табл. 5.19.

Лабораторная работа 5.6. Приготовление растворов для инъекций**Задание**

1. Составить рабочую пропись для получения 25–120 мл (по индивидуальному плану или указанию преподавателя) одного из приведенных растворов (см. табл. 5.21 и 5.22).
2. Приготовить раствор, определить (если необходимо, довести до стандартного значения) концентрацию раствора, профильтровать, проверить прозрачность и отсутствие механических включений.
3. Определить глубину вакуума (если это необходимо), обеспечивающего наполнение ампул раствором в требуемом объеме (см. обучающие задачи 6 и 7).
4. Заполнить приготовленным раствором по указанию преподавателя 10 ампул вместимостью 1 или 2 мл или 5 ампул вместимостью 10 или 20 мл; запаять, проверить качество запайки, простерилизовать и проверить герметичность ампул.
5. Провести контроль качества инъекционного раствора в ампулах.
6. Составить проекты аппаратурной и технологической схем получения раствора для инъекций в ампулах.

Выполнение лабораторной работы

Составы, описание, технология получения и показатели качества растворов приведены в табл. 5.19, 5.20.

Особенности частной технологии**• Приготовление растворов для инъекций, требующих стабилизации****— Растворы кофеин-бензоата натрия и новокаина.**

Растворы лекарственных веществ, представляющих собой соли, в составе которых имеется слабая кислота или основание, стабилизируют добавлением щелочи (раствор кофеина-бензоата натрия) или кислоты (раствор новокаина).

• Растворы новокаинамида, кислоты аскорбиновой. Легко окисляю-

щиеся растворы стабилизируют добавлением антиоксидантов и при необходимости осуществляют газовую защиту раствора, например, углекислым газом (раствор кислоты аскорбиновой).

- **Приготовление растворов для инъекций из веществ, требующих специальной очистки**

— **Кальция хлорид**, применяемый для инъекций, не должен содержать кальция сульфата и железа более допустимых пределов. Если для приготовления раствора кальция хлорида используется субстанция, не отвечающая этим требованиям, то раствор

готовят несколько более высокой концентрации и проводят специальную очистку. Очистка раствора от кальция сульфата достигается длительным отстаиванием при добавлении оксида или гидроксида кальция, с последующей обработкой активированным углем. Очистку от указанных примесей проводят обычно одновременно.

— **Магния сульфат**, применяемый для инъекций, не должен содержать солей марганца, содержание солей железа допускается не более 0,002%. При отсутствии магния сульфата требуемой чистоты раствор готовят несколько более высокой концентрации и проводят специальную очистку путем добавления окиси магния и активированного угля.

• **Приготовление растворов для инъекций без тепловой стерилизации**

(в асептических условиях)

— **Водный раствор гексаметилентетрамина** при комнатной температуре сравнительно устойчив, но под воздействием высокой температуры легко гидролизуеться с образованием формальдегида и аммиака. В связи с этим раствор готовят в строго асептических условиях и стерилизуют фильтрованием.

• **Приготовление масляных растворов для инъекций**

— **Раствор камфоры**. Для приготовления масляных растворов необходима предварительная стерилизация масел. Растворение и фильтрование проводят при повышенной температуре для снижения вязкости раствора. Ампулы наполняют только шприцевым методом. Для проверки герметичности еще горячие после стерилизации ампулы с масляным раствором помещают в водный раствор мыла. В ампулы, имеющие трещины, незапалянные капилляры, попадает мыльная вода. Содержимое ампул становится мутным вследствие образования эмульсии.

• **Выполнение технологических стадий приготовления инъекционного раствора**

— **Фильтрация.** Для фильтрации небольших количеств инъекционных растворов применяют погружной вакуум-фильтр «грибок» (рис. 5.5). При зарядке фильтра (1) используют комбинированный фильтрующий материал (шелковое полотно, фильтровальная бумага, бельтинг и др.), который послойно накладывают на внешнюю поверхность фильтра. С помощью стеклянной или резиновой трубки фильтр соединяют с приемником фильтрата (2), подключенным к вакуум-линии (4). Для

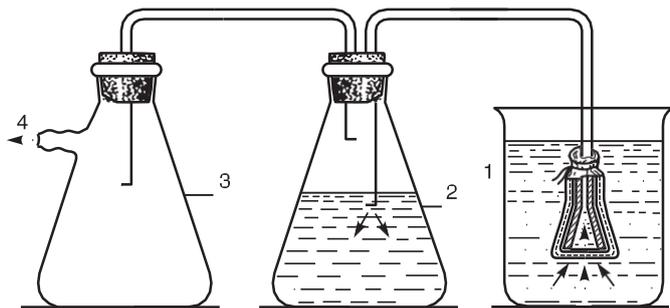


Рис. 5.5. Фильтрация растворов с помощью фильтра «грибок» (объяснение в тексте)

предотвращения попадания раствора в вакуум-линию устанавливают ресивер (3). Стерильный фильтр «грибок» погружают в сосуд с раствором, подлежащим фильтрованию, а в герметически закрытом стерильном приемнике фильтрата создают разрежение. При этом раствор под действием атмосферного давления преодолевает сопротивление фильтрующего слоя и поступает в приемник.

- **Наполнение ампул раствором** вакуумным способом осуществляют в эксикаторе (рис. 5.6), предварительно определив глубину разрежения, обеспечивающую наполнение ампул в заданном объеме (см. обучающие задачи 6 и 7). Ампулы, подготовленные к наполнению (см. лабораторную работу 5.5) и набранные в кассеты, погружают капиллярами в раствор, находящийся в эксикаторе. Затем в эксикаторе создают разрежение (рис. 5.6, а), внимательно следя за показаниями вакуумметра. Затем в эксикаторе подают атмосферный воздух, который по

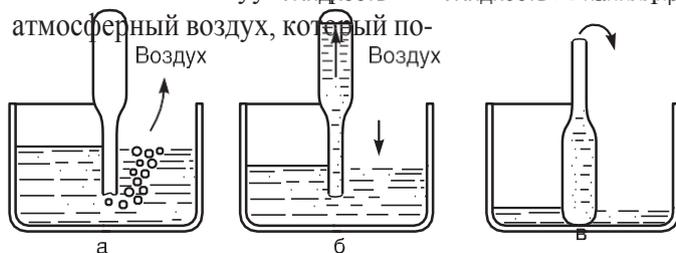


Рис. 5.6. Наполнение ампул вакуумным способом (объяснение в тексте)

вышает давление в аппарате до атмосферного, в результате в ампулу поступает определенное количество раствора, соответствующее созданной ранее разнице давлений (рис. 5.6, б). После этого ампулы поворачивают капиллярами вверх и снова создают небольшое разрежение. В результате капля раствора, находящаяся в капилляре, вытекает из него (рис. 5.6, в), а в корпусе ампулы остается требуемое количество инъекционного раствора.

- **Наполнение ампул шприцевым способом.** Профильтрованный раствор переносят в стерильную бюретку с наконечником — полый иглой. Иглу вставляют в капилляр ампулы и наполняют ее рассчитанным количеством раствора, не касаясь кончиком иглы поверхности раствора.
- **Стерилизация фильтрованием.** Раствор стерилизуют фильтрованием через стерильный лабораторный мембранный фильтр с порами размером 0,22–0,3 мкм (например, производства Millipor).

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для получения 250 мл 20% раствора кофеин-бензоата натрия.
2. Составить рабочую пропись для получения 500 мл 40% раствора глюкозы.
3. Составить рабочую пропись для получения 20 ампул вместимостью 1 мл 20% раствора камфоры в масле.
4. Приготовлено 250 мл раствора кофеин-бензоата натрия. Анализ показал, что раствор содержит 21% лекарственного вещества. Сколько нужно добавить воды для получения 20% раствора?
5. Приготовлено 250 мл раствора кофеин-бензоата натрия. Анализ показал, что раствор содержит 19% лекарственного вещества. Сколько надо добавить натрия кофеин-бензоата для получения 20% раствора?
6. Определить степень разрежения (глубину вакуума) при наполнении ампул раствором в количестве 1,1 мл вакуумным способом.

7. При каком разрежении следует наполнять ампулы по 1,1 мл, если при разрежении 400 мм рт.ст. (0,53 МПа) ампула, наполненная водой, весит 2,02 г, при 600 мм рт.ст. (0,8 МПа) — 2,32 г, а пустая — 1,12 г?
8. При проверке термической стойкости 100 ампул из одной партии 24 лопнули. Чем объясняется низкая прочность ампул и можно ли ее повысить?

9. В каких случаях и в каких количествах используют активированный уголь при изготовлении инъекционных растворов? Как его предварительно обрабатывают?
10. В одной производственной серии часть ампул с 25% раствором глюкозы содержит бесцветный раствор, другая часть — раствор с желтым оттенком. В отдельных ампулах наблюдаются посторонние включения в виде черных хлопьев различной величины и формы. Чем можно объяснить нестандартность лекарственного препарата? В чем заключается нарушение технологии и как его можно предупредить?

Примеры решений

1. Состав:

Кофеин-бензоат натрия 200 г.

Раствор гидроксида натрия 0,1 н 4 мл.

Воды для инъекций до 1 л.

Для получения 250 мл 20% раствора кофеин-бензоата натрия необходимо взять:

$$1000 — 200;$$

$$250 — x;$$

$$x = 250 \times 200/1000 = 50 \text{ г};$$

раствора 0,1 н натрия гидроксида:

$$1000 — 4;$$

$$250 — x;$$

$$x = 250 \times 4/1000 = 1 \text{ мл}.$$

Если раствор готовят в мерной колбе, то объем раствора доводят водой до метки 250 мл.

Для расчета точного объема воды используют коэффициент увеличения объема. Коэффициент увеличения объема для кофеин-бензоата натрия равен 0,65 мл/г, т.е. при растворении 1 г натрия кофеин-бензоата объем увеличится на 0,65 мл, а при растворении 50 г объем увеличится на x мл.

$$1 — 0,65;$$

$$50 - x;$$

$$x = 50 \times 0,65/1 = 32,5 \text{ мл.}$$

Объем воды определяется по разности:

$$250 - 32,5 - 1 = 216,5 \text{ мл.}$$

Необходимо учесть, что такой способ расчета пригоден только для лабораторных условий из-за ошибки (~1%). Более точно количество воды можно определить путем перевода объема раствора в массу, пользуясь плотностью 20% раствора натрия кофеин-бензоата. Плотность 20% раствора натрия кофеин-бензоата 1,073 (см. приложение). Масса 250 мл 20% раствора натрия кофеин-бензоата.

$$250 \times 1,073 = 268,25 \text{ г.}$$

Необходимая масса воды определяется по разности:

$$268,25 - 50 - 1 = 217,25.$$

Рабочая пропись:

Кофеин-бензоат натрия 50 г.

Раствора 0,1 н натрия гидроксида 1 мл.

Воды для инъекций до 250 мл.

2. Состав:

Глюкозы безводной 400.

Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 н до pH 3,0–4,0.

Натрия хлорида 0,26 г.

Воды для инъекций до 1 л.

При отсутствии глюкозы марки «Для инъекций» раствор готовят несколько большей концентрации (на 0,5–1%). Для получения 500 мл 41% раствора глюкозы безводной необходимо взять:

$$410 — 1000.$$

$$x — 500.$$

$$x = 205 \text{ г.}$$

Стандартным (фармакопейным) препаратом является моногидрат глюкозы, содержащий около 10% кристаллизационной воды. Количество глюкозы с учетом содержания кристаллизационной воды в препа-

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b} = \frac{205 \cdot 100}{100 - 10} = 228 \text{ г,}$$

рате рассчитывают по формуле:

где a — количество безводной глюкозы по прописи; b — процентное

содержание воды в препарате по анализу (например, 10%).

Для стабилизации раствора глюкозы добавляют 0,26 г натрия хлорида и 5 мл 0,1 н кислоты хлористоводородной (плотность 1,038–1,039) на каждый литр раствора. Для удобства работы в условиях лабораторного практикума заранее готовят стерильный раствор стабилизатора по прописи:

Натрия хлорид 5,2 г.

Разбавленная кислота хлористоводородная (8,3%) 4,4 мл.

Вода для инъекций до 1 л.

Указанный стабилизатор добавляют в количестве 5% от общего объема раствора глюкозы независимо от ее концентрации. К 500 мл раствора нужно добавить стабилизатор:

$$5—100.$$

$$x—500.$$

$$x = 5 \times 500/100 = 25 \text{ мл.}$$

Если раствор готовят в мерной колбе, то раствор доливают водой для инъекций до метки 500 мл.

При отсутствии мерной посуды точный объем воды рассчитывают, пользуясь коэффициентом увеличения объема или путем перевода объема раствора в массу. Коэффициент увеличения объема для водной глюкозы равен 0,69 мл/г. При растворении 228 г объем раствора увеличивается на:

$$1—0,69;$$

$$228—x;$$

$$x = 228 \times 0,69/1 = 157 \text{ мл.}$$

Необходимый объем воды определяется по разности:

$$500 - 157 - 25 = 318 \text{ мл.}$$

Рабочая пропись:

Глюкозы (с содержанием 10% воды) 228 г.

Стабилизатора 25 мл.

Воды для инъекций до 500 мл.

3. Состав:

Камфоры 200 г.

Масла персикового до 1 л.

Суммарный объем 20% раствора камфоры в масле в ампулах равен:

$$20 - 1,15 = 23 \text{ мл.}$$

Масса раствора с учетом верхней границы плотности раствора 0,926, равна:

$$23 - 0,926 = 20,29 \text{ г.}$$

Камфоры для приготовления раствора требуется:

$$20 - 92,6;$$

$$x - 20,29;$$

$$x = 20 \times 0,29/92,6 = 4,38 \text{ г.}$$

технология

Масла персикового:

$$20,29 - 4,38 = 15,91 \text{ г.}$$

Рабочая пропись:

Камфоры 4,38 г.

Масла персикового 15,91 г.

4. Расчет по правилу смешения:

$$20 — 1;$$

$$250 — x;$$

Расчет по формуле: $x = 250 \times 1/20 = 12,5 \text{ мл.}$

$$x = \frac{v \cdot (C - B)}{B} = \frac{250 \cdot (21 - 20)}{20} = 12,5 \text{ мл,}$$

где x — количество воды, необходимое для разбавления приготовленного раствора, мл; v — объем приготовленного раствора, мл; B — требуемая концентрация раствора, % массообъемные; C — фактическая концентрация раствора, % массообъемные.

5. Расчет ведут по формуле:

$$x = \frac{v \cdot (B - C)}{100 \cdot (\rho - B)} = \frac{250 \cdot (20 - 19)}{100 \cdot (1,073 - 20)} = 2,86 \text{ г,}$$

где x — количество натрия кофеин-бензоата (сухого вещества), г, которое следует добавить; v — объем приготовленного раствора, мл; B — требуемая концентрация раствора, % массообъемные; C — фактическая концентрация раствора, % массообъемные; ρ — плотность раствора.

6. Определение глубины вакуума, обеспечивающего наполнение ампул раствором в заданном количестве, проводят с одной ампулой.

В вакуум-эксикатор для наполнения ампул помещают химический стакан (или кристаллизатор) с водой, накрытый перфорированным диском (кассетой), в который помещают одну ампулу, предварительно взвешенную с точностью до 0,01 г. Соединив вакуум-эксикатор с ва-

куумной линией, создают разрежение около 400 мм рт.ст. (0,53 МПа), точно фиксируя показания вакуумметра, после чего открывают воздушный кран. Наполненную ампулу вновь помещают в вакуум-эксикатор капилляром вверх и вторично эвакуируют воздух для удаления жидкости из капилляра. Количество раствора (воды), поступившего в ампулу, измеряют путем вторичного взвешивания ампулы с водой, высушенной снаружи фильтровальной бумагой. Не удаляя из ампулы

воду, опыт повторяют при большем разрежении, например при 600 мм рт.ст. (0,8 МПа), вновь точно фиксируя показания вакуумметра.

Пример расчета для наполнения ампул вместимостью 1 мл по 1,1 мл (массу воды в ампуле принять равной объему наполнения).

При разрежении 400 мм рт.ст. ампула наполняется «а» мл жидкости.

При разрежении 600 мм рт.ст. ампула наполняется «b» мл жидкости.

Разница (600–400) мм рт.ст. соответствует (b–a) мл. При разрежении 400 мм рт.ст. в ампуле недоставало до нормы (1,1–a) мл. Для устранения этого недостатка необходимо увеличить разрежение против 400 мм рт.ст. на «x» мм рт.ст.

Величину «x» определяют из пропорции:

$$\begin{aligned} (600 - 400) & \text{ — } (b - a); \\ x & \text{ — } (1,1 - a); \\ x & = \frac{(600 - 400) \cdot (1,1 - a)}{(b - a)} \text{ мм рт.ст.} \end{aligned}$$

Разрежение, соответствующее наполнению ампулы по 1,1 мл жидкости:

$$P = 400 + x \text{ мм рт.ст.}$$

Третьим контрольным опытом проверяют правильность вычисления, если нужно, корректируют данные расчеты на наполнения ампул. 7.

$$\begin{aligned} 1) & 600 - 2,32; \\ & \frac{400 - 2,02}{200} = 0,3; \\ 2) & 2,32 - 1,12 = 1,2 \text{ мл}; \\ 3) & 1,2 - 1,1 = 0,1 \text{ мл}; \\ 4) & 0,3 - 200; \\ & 0,1 - x; \\ x & = 0,1 \cdot 200 / 0,3 = 66 \text{ мм рт.ст.}; 5) \\ & 600 - 66 = 534 \text{ мм рт.ст.} \end{aligned}$$

Ампулы следует наполнять при разрежении 534 мм рт.ст. (0,7 МПа).

8. Низкая прочность ампул объясняется наличием в стекле остаточных напряжений. Повысить термическую стойкость ампул можно путем

проведения специальной операции — отжига, которая заключается в том, что ампулы нагревают до температуры, близкой к температуре размягчения стекла, выдерживают при этой температуре до исчез-

новения напряжений (7–10 мин), потом постепенно охлаждают (в течение 30 мин) до температуры 100 °С, а затем — более быстро до комнатной температуры.

9. Активированный уголь используют для очистки инъекционных растворов — кальция хлорида и магния сульфата: в количестве 0,1% от объема раствора для адсорбции коллоидных осадков гидроксидов железа и марганца и более легкого их удаления из раствора путем фильтрования; глюкозы — в количестве 0,4% для удаления следов тяжелых металлов и окрашенных продуктов ее разложения; желатина — в количестве 3% для адсорбции пирогенных и красящих веществ.

В производстве инъекционных растворов употребляется активированный уголь марки «А», предварительно обработанный раствором хлористоводородной кислоты (к 40 л очищенной воды добавляют 1,2 кг химически чистой хлористоводородной кислоты) и промывают сначала горячей питьевой, а затем очищенной водой. Промытый уголь должен соответствовать следующим требованиям: рН водной вытяжки должен быть в пределах 4,5–5,0; хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелых металлов должны отсутствовать; содержание солей железа не более 0,003%.

10. Концентрированные растворы при заполнении ампул, смачивая капилляры, оставляют на их поверхности тонкий слой раствора, поэтому перед запайкой капилляры должны быть промыты профильтрованной водой для инъекций с помощью душа (пульверизатора).

Брак продукции вызван тем, что операция удаления капли раствора из капилляра была выполнена некачественно. И при запайке ампул на концах капилляров, загрязненных раствором глюкозы, произошло ее обугливание. Продукты горения загрязнили и раствор, поэтому он имеет желтый оттенок, а в отдельных ампулах наблюдаются посторонние включения, имеющие вид черных хлопьев.

5.3. СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ (*SUSPENSIONES ET EMULSA*)

Информационный материал

Суспензии по ОФС.1.4.1.0014.15 — жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Эмульсии по ОФС.1.4.1.0017.15 — жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой.

Различают эмульсии:

- прямые — «масло в воде» (м/в);
- обратные — «вода в масле» (в/м);
- множественные «вода/масло/вода» (в/м/в), «масло/вода/масло» (м/в/м).

Эмульсионные и суспензионные препараты предназначены для приема внутрь, ингаляций, местного, наружного и парентерального применения. Эмульсии и суспензии как дисперсные системы агрегативно и седиментационно не устойчивы, однако как лекарственные формы должны сохранять однородный дисперсный состав во всем объеме. От этого зависят точность дозирования, стабильность в процессе хранения и фармакокинетические параметры препарата. Суспензии и эмульсии оценивают по дисперсности и ресуспендируемости или параметрам расслаивания систем. Ресуспендируемость характеризует способность суспензии восстанавливать свои свойства как гетерогенной системы при взбалтывании.

Под агрегативной устойчивостью понимают сохранение межфазной поверхности и способность дисперсной системы противодействовать коагуляции и коалесценции. Седиментационная устойчивость выражается способностью противодействовать оседанию частиц.

Закон Стокса описывает параметры устойчивости дисперсных систем:

$$V = \frac{2r^2 \cdot g \cdot (d_1 - d_2)}{9\eta},$$

где V — скорость оседания частиц, м/с; r — радиус частиц, м; d_1 — плотность дисперсной фазы, г/м³; d_2 — плотность дисперсионной среды, г/м³; η — вязкость дисперсионной среды, Па; g — ускорение свободного падения, м/с².

На основании приведенной зависимости можно сформулировать пути обеспечения седиментационной устойчивости суспензий и эмульсий:

- введение поверхностно-активных веществ;

- использование дисперсных сред высокой вязкости;
- тонкое измельчение (диспергирование) дисперсной фазы и гомогенизация (ее равномерное распределение в среде).

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) в результате амфифильной структуры располагаются на границе раздела фаз, снижая поверхность-

ное натяжение и тем самым обеспечивая стабильность гетерогенной системы. Тип получаемой эмульсии определяется природой ПАВ, для правильного выбора которого необходимо учитывать его значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Все числа ГЛБ находятся в интервале от 0 до 40. Чем гидрофильнее молекула ПАВ, тем выше ГЛБ. В зависимости от величины ГЛБ ПАВ выполняет различные технологические функции: стабилизирует прямую или обратную эмульсию, является солюбилизатором и т.д. Значения ГЛБ для неионогенных ПАВ и их применение показаны в табл. 5.23.

Таблица 5.23. Значения гидрофильно-липофильного баланса и применение поверхностно-активных веществ

Диапазон значений ГЛБ	Применение	Примеры/ГЛБ	Состав
3–8	Эмульгаторы в/м	Эмульгатор Т-2/5,5 Пентол/4,1	Смесь моно- и диглицеридов стеариновой кислоты с полиглицерином. Смесь моно-, ди-, три- и тетра-олеатов пентаэри- трита
6–9	Смачиватели	Спэн 40/6,7	Сорбитанмонопальмитат
8–15	Эмульгаторы м/в	Эмульгатор № 1/10,3	Смесь высокомолекулярных жирных спиртов с натриевой солью сульфозфиров этих же спиртов

15–20	Солубилизаторы	ПЭГ-9, ПЭГ-400/17,5 Твин-80/15	Полиэтиленоксид Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолеат
-------	----------------	-----------------------------------	---

Примечание: в/м — «вода в масле»; м/в — «масло в воде».

Наряду с ПАВ — низкомолекулярными амфифильными соединениями для стабилизации эмульсий можно применять полимерные соединения. При распределении по границе раздела фаз полимеры осуществляют пространственную стабилизацию капель дисперсной фазы и снижение поверхностного натяжения либо служат структурообразователем лекарственной формы, распределяясь в дисперсионной среде.

Диспергирование является одним из основных способов получения суспензий и эмульсий в фармацевтической технологии.

При получении эмульсий и суспензий используют диспергирование механическое и ультразвуковое.

Механическое диспергирование осуществляют с помощью турбинных мешалок (для эмульсий), мельниц, роторно-пульсационных аппаратов (для суспензий).

Мощности лопастных и якорных мешалок может быть недостаточно для получения стабильных при хранении препаратов, особенно высоковязких систем.

Ультразвуковое диспергирование основано на том, что ультразвуковая волна создает в озвученной среде зоны сжатия и разрежения, которые сменяют друг друга с частотой ультразвука (более 20 кГц). В фазу разрежения однородность жидкости нарушается: в локальной области жидкой среды на долю секунды создается разрыв — кавитационная полость с отрицательным давлением: «вакуумный пузырек». Растворенные в дисперсионной среде газы выделяются из жидкости, способствуя росту «пузырька». В последующую фазу — фазу сжатия — «пузырьки» уменьшаются и схлопываются, играя роль вторичных источников ультразвука. Возникающая при этом ударная волна измельчает вовлеченные в кавитационные полости и находящиеся рядом с ними частички измельчаемого материала. Полученные с помощью ультразвука препараты стерильны.

Микрокристаллические суспензии можно изготовить с помощью направленной кристаллизации, смешивания растворов порознь растворимых веществ (препараты инсулина) и др.

Определение равномерности распределения и агрегативной стабильности

Равномерность распределения и агрегативная стабильность суспензионных и эмульсионных систем связана с правильностью выбора эмульгаторов и правильностью диспергирования и гомогенизации. Равномерность распределения можно определить по концентрации дисперсной фазы в пробах из различных точек объема.

Агрегативную стабильность определяют по отсутствию расслаивания (коалесценции), осадков или флоккуляции образца, помещенного в цилиндр. Нормируется время седиментационной устойчивости или размеры частиц. Государственная фармакопея Российской Федерации рекомендует определение ресуспендируемости

по равномерному распределению частиц в суспензиях после взбалтывания в течение 1–2 мин.

В лабораторных условиях для интенсивного перемешивания жидкостей (эмульгирования) используют или высокоскоростную пропеллерную мешалку, или турбинную мешалку (рис. 5.7, 5.8).

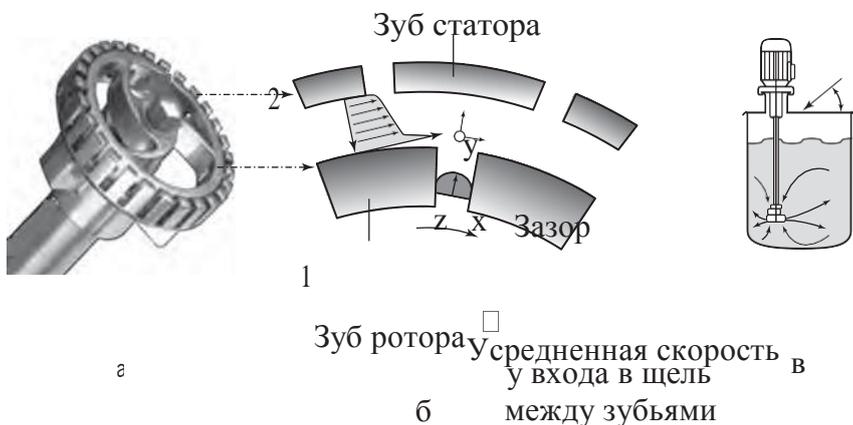


Рис. 5.7. Турбинная мешалка закрытого типа: а — общий вид; 1 — ротор; 2 — статор; б — схема работы; в — движение потоков жидкости при работе мешалки

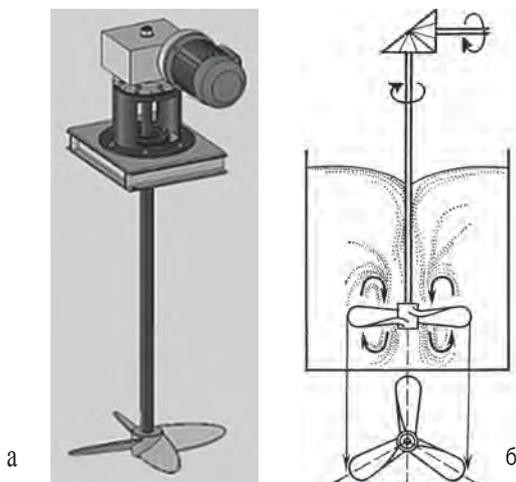


Рис. 5.8. Пропеллерная мешалка: а — общий вид; б — движение потоков жид- кости

Турбинная мешалка состоит из электродвигателя,

промежуточного вала, ротора и статора. Рабочий инструмент мешалки представляет собой вращающийся диск (ротатор) с двумя рядами концентрически расположенных зубьев, входящих в зазоры между рядами зубьев статора. В основании ротора и на узкой части кожуха мешалки расположены круглые отверстия, служащие для центробежного всасывания жидкости внутрь турбинки. Под влиянием центробежной силы жидкость, на-

ходящаяся внутри турбинки, выбрасывается из нее через вертикальные прорези зубцов статора и ротора турбинки и интенсивно перемешивается.

Пропеллерные мешалки имеют винтообразно изогнутые лопасти — угол наклона по длине от 45° у основания вала до 20° на конце лопасти. Поэтому разные участки лопасти под разным углом встречают жидкость и создают интенсивные осевые вертикальные потоки, что приводит к захвату всех ее слоев и обеспечивает перемешивание во всем объеме.

По окончании работы мешалку необходимо промыть. Для этого ее опускают в стакан с горячей водой и на 1 мин включают электродвигатель. Затем отключают мешалку, а турбинку насухо вытирают. Схема производства эмульсионно-суспензионных линиментов представлена в табл. 5.24.

Показатели качества суспензий и эмульсий описаны в табл. 5.25.

Таблица 5.24. Получение эмульсионно-суспензионных линиментов

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка исходных материалов. Отвешивание, отмеривание действующих и вспомогательных веществ	Составляют рабочую пропись на заданное количество линимента. При получении эмульсионного линимента отвешивают эмульгатор № 1 или Т-2; масляную фазу (нефть нафталанскую и др.), отмеривают необходимый объем воды очищенной. Для получения суспензионно-эмульсионного линимента отвешивают лекарственные вещества (стрептоцид, синтомицин и др.), эмульгатор № 1 или Т-2, масло касторовое, отмеривают воду	Весы электронные; весы ручные, разновес фарфоровый стакан вместимостью 200–260 мл, мерный цилиндр вместимостью 50–100 мл, шпатель, стеклянные палочки	—
Подготовка эмульгатора	Эмульгатор расплавляют в фарфоровом стакане на водяной бане, добавляют теплую воду и нагревают	Водяная баня с газовой горелкой или электрическим	—

	до образования однород- ной смеси	нагревом, термо- метр	
Подготовка действующе- го вещества	Измельченный порошок стрептоцида (син- томицина, тимола и др.) тщательно смеси- вают в ступке с маслом касторовым	Фарфоровая ступка диаметром 10–12 см с пестиком, целлулоидная пластинка	Температура нагрева не выше 80 °С; ви- зуальный контроль однородности

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Получение линимента-эмульсии (эмульгирование)	Смесь эмульгатора с водой охлаждают до температуры 43–45 °С, помещают под турбинку мешалки так, чтобы статор турбинки и верхний ряд всасывающих отверстий были закрыты жидкой смесью, а между турбинкой и дном стакана оставался свободный зазор в 5–10 мм. Включают мешалку со скоростью 1–3 тыс. об./мин и при непрерывном перемешивании добавляют тонкой струйкой масляную фазу. Эмульгирование продолжают в течение 3–6 мин до образования однородной сметанообразной массы-эмульсии типа м/в. Затем мешалку останавливают и дают разрушиться эмульсии типа в/м, после чего	Турбинная мешалка, термометр, часы	Температурный режим; скорость перемешивания

	эмульгирование продолжают еще 2–3 мин		
Получение линимента- суспензии (дисперги- рование)	К однородной и охлажденной до 40–45 °С смеси эмульгатора с водой в фарфоровом стакане при непрерывно работающей мешалке добавляют диспергированное в масле лекарственное вещество, диспергируют в течение 7–10 мин	Лопастная, пропеллерная верхнеприводная или турбинная мешалка	Режим переме- шивания, время и скорость вращения мешалки 70–80 об./ мин
Фасовка, упаковка	Разливают в широкогорлые флаконы оранжевого стекла доверху	Флаконы, навинчиваю- щиеся крышки, этикетки	—
Хранение	Хранят в сухом прохладном, защищенном от света месте	—	—

Примечание: м/в — «масло в воде»; в/м — «вода в масле».

Лабораторная работа 5.7. Приготовление эмульсий и суспензий для наружного применения

Задание

1. Приготовить один из перечисленных в табл. 5.25 препаратов.
2. Определить: термостабильность, размер частиц твердой фазы (для суспензий), рН, тип эмульсии (для эмульсий), ресуспендируемость.

Таблица 5.25. Оценка качества суспензий и эмульсий, упаковка, хранение

Показатель	Метод определения/требования	
	Суспензии	Эмульсии
Описание	Органолептически После взбалтывания суспензия должна представлять собой жидкость соднородно распределенными в ней частицами; указывают цвет и запах	Органолептически Эмульсия должна представлять собой однородную жидкость, в которой может наблюдаться расслоение, исчезающее после взбалтывания. Указывают цвет и запах
рН	Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»

Размер частиц	Определение размера частиц в суспензиях проводят методами оптической микроскопии (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия») и лазерной дифракции (ОФС.1.2.1.0009.15 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»)	Определяют, если указано в фармакопейной статье или нормативной документации. Для эмульсий для внутрисосудистого введения контроль по показателю «размер частиц» является обязательным
Проходимость через иглу	Определение проводят в суспензиях для парентерального применения. Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу 0,8×40, если не указано иначе в нормативной документации	Не определяют
Подлинность, содержание	В соответствии с нормативной документацией	В соответствии с нормативной документацией

Продолжение табл. 5.25

Показатель	Метод определения/требования	
	Суспензии	Эмульсии
Седиментационная устойчивость	<p>Лекарственный препарат тщательно взбалтывают и переносят из флакона (или другой упаковки) в мерный цилиндр или стеклянную пробирку. Флакон (или другую соответствующую упаковку) также осматривают. Для осмотра полимерного флакона его разрезают на части. На дне и стенках флакона (упаковки) не должно наблюдаться агрегатов и агломератов частиц дисперсной фазы. Для суспензий, предназначенных для парентерального применения и приема внутрь, время ресуспендирования должно быть не более 1 мин, для глазных капель рекомендуемое время ресуспендирования — не более 30 с. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение времени, необходимого для осуществления приема</p>	Не определяют

	(введе- ния) лекарственного препарата. Как правило, для суспензий, предназначенных для паренте- рального применения и приема внутрь, глазных капель суспен- зионного типа оно должно быть не менее 2–3 мин	
Консерванты	В соответствии с нормативной документацией	В соответствии с нормативной документацией
Вязкость	<p>Определяют, если указано в нормативной документации, в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» методом ротационной вязкози- метрии при 25 °С. Определение вязкости должно быть пред- усмотрено для суспензий, если в их состав входят вещества, увеличивающие вязкость</p>	<p>Определение проводят в со- ответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» для эмульсий в форме капель глазных, если в их состав вхо- дят вещества, увеличивающие вязкость; эмульсий для па- рентерального применения и эмульсий для ингаляций. Нор- мы указывают в нормативной документации</p>

Окончание табл. 5.25

Показатель	Метод определения/требования	
	Суспензии	Эмульсии
Микробиологическая чистота	В соответствии фармакопейным требованиям: категория 3А. Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 мл; общее число грибов не более 10^2 в 1 мл; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мл	В соответствии фармакопейным требованиям: категория 3А. Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 мл; общее число грибов не более 10^2 в 1 мл; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мл
Упаковка	В комплекте упаковки могут быть предусмотрены мерная ложка, стаканчик или колпачок	В комплекте упаковки могут быть предусмотрены мерная ложка, стаканчик или колпачок
Хранение	В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации	В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в нормативной документации. Не допускается замораживание

В соответствии с пунктами задания и рекомендациями табл. 5.26.

Таблица 5.26. Суспензии и эмульсии, рекомендуемые для проведения практических занятий

Название	Состав	Характеристика	Применение
Линимент нафталанской нефти 10% (<i>Linimentum Naphthalani liquidum</i> 10%)	Нефть нафталанская рафинированная 10 г. Эмульгатор № 1 6 г. Вода очищенная до 100 г	Линимент сметанообразной консистенции, светло-коричневого цвета, со слабым запахом нефти, pH 7–8,2. Смешивается во всех отношениях с водой	Местное противовоспалительное средство. Применяется при заболеваниях кожи (экзема, нейродермит, фурункулез), невралгических болях, воспалительных заболеваниях суставов и мышц
Линимент стрептоцида 5% (<i>Linimentum Streptocidi</i> 5%)	Стрептоцид 5 г. Глицерин 30 г. Эмульгатор № 1 или Lanette SX 8 г. Вода очищенная до 100 г	Густая сметанообразная масса светло-желтого цвета со специфическим запахом, pH 6,4–7,5	Местно при лечении гнойных ран инфицированных ожогов, рожистого воспаления и других гнойно-воспалительных процессов как антибактериальное средство
Линимент синтомицина 10% (<i>Linimentum Synthomycini</i>)	Синтомицин 1 г. Масло касторовое 20 г. Эмульгатор № 1 3–5 г. Кислота сорбиновая 0,2 г. Натрий	Линимент белого или слегка желтоватого цвета, со слабым своеобразным запахом. Должен соответствовать	Для лечения гнойных ран, гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, трахомы как антибактериальное средство

10%)	карбоксиметил-целлюлоза 1,84 г. Вода очищенная до 100 г	требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации	
Линимент бальзамический (по Вишневскому) (<i>Linimentum balsamicum Vischaevsky</i>)	Деготь березовый 3 г. Ксероформ 3 г. Аэросил 5 г. Масло касторовое 89 г	Линимент от светло-желтого до бурого цвета	Противовоспалительное, дезинфицирующее средство при лечении ран, пролежней и др.

Обучающие задачи

1. На малом фармацевтическом предприятии необходимо было получить 200 кг линимента синтомицина 10% по рабочей прописи, указанной в табл. 5.26. В результате проведения технологического процесса получено 189,3 кг линимента. Показатели качества и полученные результаты представлены в табл. 5.27.

Таблица 5.27. Показатели качества и методы анализа линимента синтомицина, полученного на предприятии

Показатели	По нормативному документу	Полученные результаты
Однородность	Однороден	Однороден
Размер частиц, мкм	50–60	90–100
рН водного извлечения	5,0–5,5	5,5
Микробиологическая чистота	Категория 2	Категория 2
Количественное содержание синтомицина	10,0±0,5%	9,5%

- А. Проведите критический анализ реализации технологического процесса. Определите возможные причины нестандартности полученного линимента. Какой фактор, возможно, не был учтен при составлении рабочей прописи?
 - Б. Предложите проекты технологической и аппаратурной схем производства данного препарата.
2. Определите радиус частиц в водной суспензии стрептоцида до и после ультразвукового измельчения (в течение 1 мин), если скорость оседания частиц изменилась от $7,3 \times 10^{-8}$ до $0,0333 \times 10^{-8}$ м/с (вязкость дисперсной среды 0,25 Па, плотность стрептоцида $1,67 \text{ г/м}^3$).

Примеры решений

1. А. Технологический процесс получения линимента синтомицина очевидно нарушен. Размеры частиц линимента завышены, возможно, в связи с тем, что неверно выбрано оборудование для измельчения синтомицина, или, возможно, частицы твердой фазы могут образовывать агрегаты. При составлении рабочей прописи не был учтен расходный коэффициент.
2. Радиус частиц из закона Стокса равен:

$$r = \frac{9V \cdot \eta}{2g \cdot (d_1 - d_2)};$$

Радиус частиц до измельчения равен:

$$r = \frac{9 \cdot 7,3 \cdot 10^{-8} \cdot 0,25}{2 \cdot 9,8 \cdot (1,67 - 1,0) \cdot 10^3} = \frac{16,425 \cdot 10^{-8}}{13,132} = 1,25 \cdot 10^{-8} \text{ м.}$$

Радиус частиц после измельчения равен:

$$r = \frac{9 \cdot 0,0333 \cdot 10^{-8} \cdot 0,25}{2 \cdot 9,8 \cdot (1,67 - 1,0) \cdot 10^3} = \frac{0,075 \cdot 10^{-8}}{13,132} = 0,0057 \cdot 10^{-8} = 5,7 \cdot 10^{-11} \text{ м.}$$

Задачи для контроля знаний

1. Составьте проект технологической схемы получения линимента нафталанской нефти (состав см. табл. 5.25).
А. Обоснуйте выбор ПАВ, объясните механизм его действия.
Б. Составьте проект аппаратурной схемы производства.
2. Составьте технологическую схему производства линимента стрептоцида 5% следующего состава: стрептоцид 5,0, глицерин 30,0, эмульгатор № 1 (Lanette SX) 8,0, вода очищенная 100,0.
А. Обоснуйте выбор вспомогательных веществ.
Б. Составьте проект аппаратурной схемы производства.
3. Составьте рабочую пропись и проект технологической схемы получения линимента нафталанской нефти 10%, если расходный коэффициент 1,35. Обоснуйте выбор вспомогательных веществ.

ВЯЗКОПЛАСТИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Разделы учебной программы

- **Мази.** Определение. Характеристика. Номенклатура. Классификации мягких лекарственных форм. Вспомогательные вещества в производстве мягких лекарственных форм: основы, эмульгаторы, стабилизаторы. Технологические схемы получения мягких лекарственных форм различных типов. Подготовка основ. Способы введения лекарственных веществ в основы в зависимости от их физико-химических свойств, количественного содержания и способа производства мягких лекарственных форм. Технология мягких лекарственных форм. Оборудование, используемое в производстве мягких лекарственных форм. Показатели качества мягких лекарственных форм, их нормирование и методики определения.
- **Пластыри.** Определение. Характеристика. Классификация. Номенклатура. Ассортимент вспомогательных веществ в производстве пластырей. Пластыри каучуковые, смоляно-восковые, свинцовые. Технологические схемы получения пластырей различных типов. Аппаратура. Оценка качества пластырей: адгезионные свойства, масса налипания, содержание действующих веществ, кислотное число, микробиологическая чистота. Упаковка, маркировка и хранение пластырей.
- **Горчичники.** Бактерицидная бумага. Жидкие пластыри.
- **Суппозитории.** Определение. Характеристика. Классификации суппозиторий. Вспомогательные вещества в производстве суппозиторий: основы, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты. Показатели качества суппозиторных основ, их классификация, номенклатура. Методы получения суппозиторий: выливание, прессование. Технологические схемы. Аппаратура. Показатели качества суппозиторий. Методы и приборы для оценки качества и изучения биофармацевтических характеристик суппозиторий. Условия и сроки хранения суппозиторий.

6.1. МАЗИ (*UNGUENTA*)

Информационный материал

Мази — мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ. Мази готовятся на гидрофобной, гидрофильной или дифильной основе.

В зависимости от консистенции и реологических свойств различают также пасты, линименты, кремы, гели.

Пасты — мягкие лекарственные формы плотной консистенции, содержащие не менее 20% нерастворимых порошкообразных веществ; примером может служить цинково-салициловая паста.

Кремы — однородные мази мягкой консистенции, представляющие собой непрозрачные эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле».

Гели — мази вязкой консистенции, как правило, гомогенные и прозрачные, обладают упругостью и пластичностью. С позиций физической и коллоидной химии гели — структурированные системы. Они состоят из жидкой фазы, заключенной в трехмерную полимерную матрицу с физическими и иногда химическими перекрестными связями, образованную гелеобразователем. Гидрофильные гели состоят из воды и гелеобразователя (например, гель метилцеллюлозы в воде), могут содержать также стабилизаторы и пластификаторы. Гидрофобные гели (олеогели) обычно готовят из вазелинового или другого жидкого масла, смешанного с гелеобразователем (производные целлюлозы, карбоксивиниловые полимеры, силикаты).

В Государственной фармакопее Российской Федерации мази, кремы, гели объединены в общей статье «Мази». В последних изданиях зарубежных фармакопей, в том числе в Международной фармакопее, представлены отдельные статьи на мази, кремы, гели.

Как и все аппликационные лекарственные формы, мази могут оказывать местное, или рефлекторное, или резорбтивное действие в зависимости от назначения. Желаемых параметров добиваются, подбирая состав, дисперсность лекарственного вещества, структуру и реологические характеристики лекарственной формы.

Вспомогательные вещества

Мягкие лекарственные формы представляют собой сложный комплекс лекарственных веществ с основой. Между активными ингредиентами и основой наблюдается взаимодействие, что позволяет рассматривать последнюю не только как инертный носитель, но и как

важное средство обеспечения максимального терапевтического действия, входящего в состав мази лекарственного вещества. Мазевые основы оказывают большое влияние на стабильность мази во время хранения. Получение устойчивых, хорошо сохраняющихся мазей возможно лишь при использовании основ, обладающих достаточной химической индифферентностью и устойчивостью к воздействию света, воздуха, влаги, микроорганизмов, температурных факторов и не обладающих выраженной способностью к старению. Свойства основы также должны соответствовать целям назначения мягкой лекарственной формы. Основы, используемые для приготовления мазей в целях оказания резорбтивного действия, должны обладать способностью к проникновению сквозь кожный покров или способствовать такому проникновению лекарственных компонентов. Основы для поверхностно действующих мазей, наоборот, не должны обладать способностью к всасыванию, не мешая в то же время локальному (местному) действию лекарственных ингредиентов мягкой лекарственной формы.

Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных форм приведена в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Вспомогательные вещества в технологии мягких лекарственных форм

Группа вспомогательных веществ	Примеры
Мягкие основы-носители	Вазелин, ланолин
Вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ	Парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.

Гидрофобные растворители	Минеральные и растительные масла, бензилбензоат, полиалкилсилоксаны и др.
Гидрофильные растворители	Спирты этиловый и изопропиловый, полиэтиленоксиды 200–600, полипропиленгликоль, глицерин, диоксид и др.
Эмульгаторы типа «масло в воде»	Натриялаурилсульфат, эмульгатор № 1, полиэтилен-гликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот и др.
Эмульгаторы типа «вода в масле»	Высшие жирные спирты, холестерин, пены, спирты шерстного воска, глицерилмоноолеат, глицерилмоно-стеарат и др.

*Оканчание табл.
6.1*

Группа вспомогатель- ных веществ	Приме- ры
Гелеобразователи	Карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, произво- дные целлюлозы, полиэтилен, полоксамеры или прок- сантоны, полиэтиленоксиды 1500–8000, коллоидная двуокись кремния, желатин и др.
Антимикробные консерванты	Бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, хлоргер- сидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, па- рабены, спирт бензиловый, крезол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.
Антиоксиданты	А-токоферол, аскорбиновая кислота и ее произво- дные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, лимонная кислота, натрия метабисульфит и др.
Солубилизаторы	В-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-ак- тивные вещества и др.
Отдушки	Ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.
Стабилизаторы рН	Лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.

В большинстве фармакопей принята классификация, согласно кото- рой выделяют следующие группы основ: липофильные, гидрофильные, гидрофильно-липофильные (дифильные). Последние подразделяются на эмульсионные и абсорбционные, в состав гидрофильно-липофиль- ных основ обязательно входит эмульгатор (табл. 6.2).

Липофильные основы хорошо распределяются, в них легко вводятся

липофильные вещества. Наряду с этим они зачастую нарушают тепло- и влагообмен кожи, некоторые прогорают и многие довольно плохо высвобождают действующее вещество. Широко применяются для изготовления различных защитных мягких лекарственных форм.

Гидрофильные основы хорошо растворимы в воде, равномерно распределяются на поверхности раны или на слизистой оболочке и не препятствуют высвобождению лекарственных веществ. Оказывают охлаждающее действие при нанесении на кожу за счет испарения воды. Гидрофильные основы, содержащие полиэтиленгликоли, из-за высокой осмотической активности способны поглощать значительные объемы межклеточного экссудата при гнойной патологии и часто используются в составе мазей для лечения гнойных ран, не оказывая отрицательного влияния на обезвоживание клеток кожи или слизистой оболочки при длительном контакте.

Таблица 6.2. Классификация основ мягких лекарственных форм

Класс	Подклассы	Примеры	
Липофильные	Жировые	Животные. Жир свиной, жир гусиный, жир куриный	
		Растительные. Масло какао, подсолнечное, арахисовое, оливковое, персиковое, миндальное, абрикосовое масла	
		Гидрогенизированные жиры. Гидрожир, комбижир	
	Углеводородные	Вазелин, парафин, вазелиновое масло, петролат, церезин	
	Силиконовые	Эсилон-аэрогельная основа, эсилон-4, эсилон-5	
	Полиэтиленовые	«Plastibase»	
Гидрофильные	Белки	Желатино-глицериновые гели	
		Гели коллагена	
	Полисахариды	Гели эфиров целлюлозы: метилцеллюлозы, Натрий-карбоксиметилцеллюлозы	
	Регенкур	Гели регенкура	
	Фитостерин	Гели фитостерина	
	Неорганические вещества	Гели бентонитовых глин	
	Синтетические высокомолекулярные соединения		Гели полиэтиленоксидов и полиэтиленгликолей
			Гели поливинилового спирта
Гели поливинилпирролидона			
Гели полиакриламида			
		Гели сополимеров акриловой кислоты (эудигер, карбопол, САКАП, ареспол)	
Олигоэфиры	Гели эфиров многоатомных спиртов (глицерина, сорбита, диэтиленгликоля и др.) с многоосновными кислотами (винной,		

		лимонной, янтарной и др.)
Дифильные	Абсорбционн ые	Безводные сплавы гидрофильных основ с эмульгаторами. Безводные сплавы липофиль- ных основ с эмульгаторами. Сплавы вазелина с ланолином безводным
	Эмульсионные	«Масло в воде» — липофильно- гидрофильные основы. В качестве эмульгаторов используют- ся соли жирных кислот, твин-80. «Вода в масле» — гидрофильно- липофильные основы. Смесь вазелина с ланолином водным

Дифильные основы обеспечивают хорошее высвобождение действующих веществ из лекарственной формы, не препятствуют газо- и теплообмену кожи, в них можно вводить гидрофильные, липофильные вещества, а также водные растворы. Абсорбционные дифильные основы применяют для приготовления мазей с легкогидролизуемыми лекарственными веществами, например, для глазных мазей, для мазей с антибиотиками, местными анестетиками, антибактериальными и другими препаратами.

Технология получения

Технология получения складывается из этапов подготовки основы, введения лекарственных и вспомогательных веществ в основу и гомогенизации, фасовки и упаковки.

Цель гомогенизации — достижение однородности, равномерного взаимораспределения компонентов, точности дозирования и удовлетворительных потребительских свойств. Гомогенизацию осуществляют с помощью специального оборудования, например, трехвальцовой мазетерки или роторно-пульсационного аппарата. При гомогенизации следует учитывать структурно-механические свойства гомогенизуемой системы и ее тиксотропные свойства. Реологические свойства (вязкость, тиксотропность) вязкопластичных масс тесно связаны с прочностью их структуры и должны учитываться в технологии, поскольку оказывают влияние на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества. По реологическим характеристикам можно судить о правильности технологического процесса, а также о работе оборудования.

На рис. 6.1 приведена схема трехвальцовой мазетерки для гомогенизации мазей. Мазь из бункера (2) подается на валки (1), вращающиеся навстречу друг другу с разной скоростью, протирается и передается на третий, скорость которого максимальна. Поверхность валков гладкая, дисперсность материала регулируется величиной зазора между ними. Гомогенизация осуществляется путем раздавливания и истирания.

Для создания и поддержания оптимальной температуры мази в полых валках может циркулировать охлаждающая жидкость — вода.

Средний вал установлен в неподвижных подшипниках, а два крайних можно передвигать с помощью винтов для регулирования величины зазора между валками, который составляет от 0,08 до 0,2 мм. С первого валка мазь поступает на второй, а со второго на третий вследствие разных скоростей вращения валков.

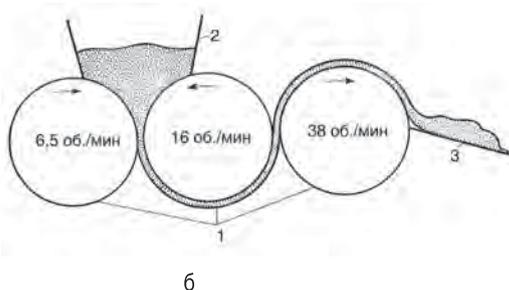
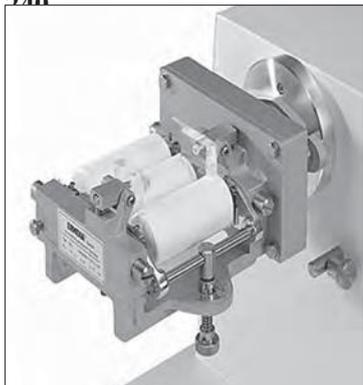


Рис. 6.1. Внешний вид трехвальцовой мазетерки (а). Схема устройства и работы трехвальцовой мазетерки (б): 1 — валки; 2 — бункер; 3 — направляющий желоб (слева)

Показатели качества

Показатели качества мягких лекарственных форм: внешний вид, рН водного извлечения, размер частиц (для суспензионных), однородность (для эмульсионных) по ОФС.1.4.1.0008.15 описана в табл. 6.3. Государственная фармакопея Российской Федерации не предусматривает требований по высвобождению лекарственного вещества из мягких лекарственных форм, но на этапах разработки для оценки влияния фармацевтических факторов (вспомогательных веществ, основы и др.) проводят сравнительное изучение профилей высвобождения. Как правило, для этого используют диализ через полупроницаемую мембрану. Известны различные варианты метода, например диализ через полупроницаемую мембрану (по Кривчинскому).

Таблица 6.3. Оценка качества мазей, упаковка, хранение

Показатель	Метод определения/требования
------------	------------------------------

Описание	Мази должны быть однородными и не должны иметь про- горького запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегации частиц, фазового расслоения, коагуляции)
pH	Испытание проводят в зависимости от типа основы и состава лекарственного средства. Определяют pH водной вытяжки из мази или pH самой мази. Требования, предъявляемые к pH, и методики определения приводят в нормативной документации

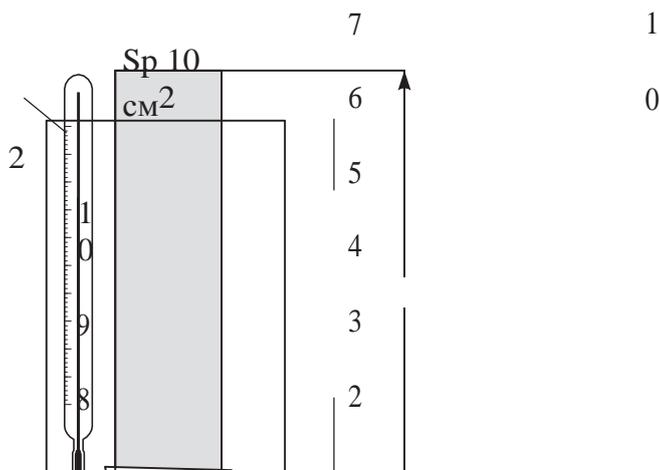
Продолжение табл. 6.3

Показатель	Метод определения/требования
Размер частиц	<p>В мазях, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы (гетерогенных системах), контролируют размер частиц.</p> <p>Размер частиц в мазях определяют методом оптической микроскопии (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»). Возможно использование метода лазерной дифракции света (ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»). При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации размер частиц не должен превышать 100 мкм.</p> <p>Методика определения и требования к размеру частиц в глазных мазях приведены в ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы»</p>
Металлические частицы	<p>Глазные мази, упакованные в металлические тубы, дополнительно контролируют по показателю «Металлические частицы» в соответствии с ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы»</p>
Подлинность, содержание	<p>В соответствии с нормативной документацией</p>

Герметичность упаковки	<p>Для стерильных и при необходимости для нестерильных мазей, упакованных в тубы, проводят определение герметичности упаковки. Данный показатель контролируют в процессе производства.</p> <p>Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре 60 ± 3 °С в течение 8 ч.</p> <p>На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.</p> <p>Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб</p>
Консерванты	В соответствии с нормативной документацией
Кислотное число и перекисное число	Контролируют при необходимости в мазях, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению, в соответствии с требованиями ОФС.1.2.3.0004.15 «Кислотное число» и ОФС.1.2.3.0007.15 «Перекисное число»

Окончание табл. 6.3

Показатель	Метод определения/требования
Микробиологическая чистота	В соответствии с фармакопейными требованиями: категория 3А
Упаковка	<p>Тубы металлические, с внутренним лаковым покрытием, тубы из полимерных материалов с защитной мембраной и латексным кольцом. Банки стеклянные, полимерные.</p> <p>Упаковка стерильных мазей должна быть герметичной и иметь приспособление для контроля первого вскрытия, на- пример защитную мембрану.</p> <p>Упаковка назальных, ушных, глазных, ректальных и ваги- нальных мазей обычно укомплектована соответствующими аппликаторами</p>
Хранение	В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защи- щенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в нормативной документации. Для стерильных мазей необходимо устанавливать срок хранения после первого вскрытия



Диализ по Кривчинскому.

4

1

Прибор для диализа (рис. 6.2) состоит из наружного стеклянного сосуда — химического стакана вместимостью 500 мл и внутреннего сосуда без дна — диализной трубки. В качестве диализной полупроницаемой мембраны используют нелакированную целлофановую пленку общей площадью контакта 20 см^2 .

15
см

Точную навеску мази около 2 г с помощью шпателя наносят равномерным слоем на целлофановую пленку, которую затем неподвижно закрепляют на конце диализной трубки резинкой-обхваткой.

3

Диализную трубку вносят в химический стакан с диализной средой (25 мл воды, буферного раствора) и погружают на глубину не более 2 мм.

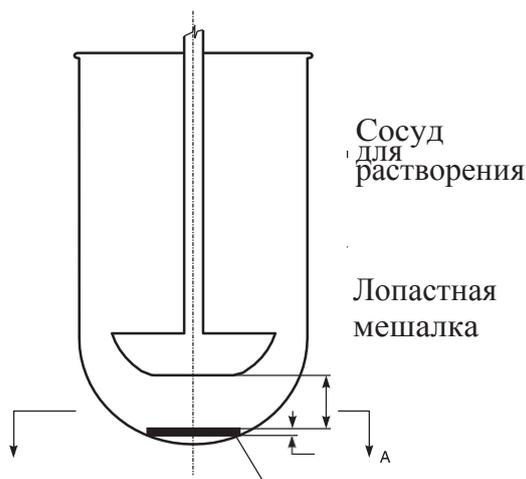
Рис. 6.2. Прибор для равновесного диализа: 1 — стеклянная трубка для диализа; 2 — термометр; 3 — навеска МЛФ или суппозиторий; 4 — диализная пленка

Диффузия лекарственных веществ через целлофановую мембрану происходит при температуре $32 \pm 0,5$ °С в термостате (перед проведением испытаний термостат включают в электросеть и устанавливают на заданную температуру) в течение 5–6 ч. Пробы диализата берут через 30; 60; 90; 120; 180 мин по 5 мл пипеткой с обязательным восполнением диализной среды. В отобранных пробах определяют количество перешедшего в раствор лекарственного вещества и после соответствующих расчетов строят графическую зависимость количества лекарственного вещества, перешедшего в раствор (процент от дозы в пробе), от времени.

Фармакопея США 35 рекомендует использовать для этой цели метод V «Мешалка над диском», осуществляемый на аппарате II «Лопастная мешалка». Устройство рабочей части прибора показано на рис. 6.3.

В колбу наливают диализную среду и термостатируют при $32 \pm 0,5$ °С. Испытуемый образец помещают в экстракционную ячейку под полупроницаемую мембрану, включают мешалку. Пробы среды, содержащие перешедшее через мембрану из образца лекарственное вещество, отбирают через определенные интервалы времени и анализируют.

Схема производства мазей представлена в табл. 6.4.



А

Рис. 6.3. Колба, перемешивающее устройство и диализная ячейка аппарата «Мешалка над диском»

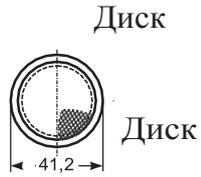


Таблица 6.4. Получение мазей

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Составление рабочей прописи для получения заданного количества мази. Подготовка исходных материалов. Измельчение	Исходные компоненты взвешивают. Нерастворимые в основе лекарственные вещества измельчают в тонкий порошок и просеивают	Весы электронные лабораторные, фарфоровая ступка с пестиком; сито с диаметром отверстий 0,25 мм с приемником и крышкой	—
Подготовка основы	Основу или ее составные компоненты плавят в лабораторном реакторе при 70–80 °С или в фарфоровой чашке на водяной бане. Затем в горячем виде процеживают сквозь 3 слоя марли	Лабораторный реактор, фарфоровая чашка диаметром 15–18 см; водяная баня; газовая горелка, термометр, полотно (марлевые салфетки)	Контроль температурного режима плавления
Изготовление мази Введение лекарственных веществ в основу	Лекарственные вещества в основу вводят с учетом их физических свойств. Тонко измельченные нерастворимые лекарственные вещества вводят в расплавленную основу и перемешивают до охлаждения массы.	Весы лабораторные электронные	—

	Мазь взвешивают (G1)		
Гомогенизация мази	Грубодисперсную суспензионную мазь или мазь на эмульсионной основе подвергают гомогенизации 1–2 раза на трехвальцовой мазетерке. Мазь взвешивают (G2)	Трехвальцовая мазетерка, весы лабораторные электронные	Контроль на однородность и дисперсность (см. Государственную фармакопею Российской Федерации)
Фасовка и упаковка	Фасуют в стеклянные банки с навинчивающимися крышками	Стеклянные банки, навинчивающиеся крышки, этикетки	Контроль упаковки, маркировки

Лабораторная работа 6.1. Получение мягких лекарственных форм**Задание**

1. Приготовить 90–100 г мази цинковой или пасты салицилово-цинковой (суспензионного типа) или 100–120 г мази серной простой или скипидарной на эмульсионной основе, мази, крема или геля фурацилина. Составы приведены в табл. 6.5.
2. Определить показатели качества:
 - всуспензионной мази — дисперсность лекарственного вещества;
 - эмульсионной мази — тип эмульсии, размер капель воды, рН водного извлечения.
3. Составить материальный баланс, рассчитать выход, трату и расходный коэффициент на стадии смешивания лекарственного вещества с основой и гомогенизации.
4. Составить номенклатурный список мягких лекарственных форм с указанием лекарственного вещества, типа лекарственной формы, природы основы, наличия стабилизаторов, типа дисперсной системы, фармакотерапевтической группы.

Выполнение лабораторной работы

В соответствии с пунктами задания и рекомендациями в табл. 6.4, 6.6, 6.7.

Таблица 6.5. Составы и характеристика мягких лекарственных форм, рекомендуемых для проведения практикума

Наименование препарата	Состав	Технология	Контроль	Применение
Мазь цинковая (<i>Unguentum Zinci</i>)	Оксида цинка мельчайшего порошка 10,0 Вазелина 90,0	См. табл. 6.4	Мазь белого или светло-желтого цвета	Подсушивающее средство при дерматитах, экземах, пролежнях и других заболеваниях кожи
Паста салицилово-цинковая (<i>Pasta Zinci salicylata</i>)	Салициловой кислоты в мельчайшем порошке 2,0 Оксида цинка 25,0 Крахмала 25,0 Вазелина желтого 48,0	См. табл. 6.4	Однородная мазь светло-желтого цвета, густой консистенции. Содержание кислоты салициловой 1,9–2,1%	Противовоспалительное, антисептическое и кератолитическое действие, при ожогах, псориазе, ихтиозе и других заболеваниях кожи

<p>Мазь серная простая (<i>Unguentum sulfatum simplex</i>)</p>	<p>Серы очищенной тонкий порошок 100,0 Эмульсионной консистенции вода/вазелин 200,0 Состав эмульсионной консистенции вода/вазелин: Вазелина 60,0 Эмульгатора марки Т-2 10,0 Воды 30,0</p>	<p>См. табл. 6.4 В фарфоровый стакан вместимостью 0,5 л внести эмульгатор Т-2, вазелин и сплавляют при температуре 80–85 °С. К сплаву добавляют горячую воду дистиллированную (80–95 °С) и эмульгируют пропеллерной мешалкой в течение 15–20 мин до охлаждения. В ступке тонкоизмельченный порошок серы смешивают с приготовленной основой и гомогенизируют</p>	<p>Мазь желтого цвета. Содержание серы 31,6–35%</p>	<p>Противопаразитарное средство, применяемое при чесотке и других паразитарных заболеваниях кожи</p>
--	---	---	---	--

Наименование препарата	Состав	Технология	Контроль	Применение
Мазь скипидарная (<i>Unguentum Terebinthinae</i>)	Масла терпентинного очищенного 20,0 Эмульсии консистентной вода/вазелин 80,0	См. табл. 6.3. Скипидар примешивают к полученной эмульсионной основе при непрерывно работающей мешалке до образования гомогенной мази	Мазь белого цвета с желтоватым оттенком с запахом скипидара	Как местное раздражающее, отвлекающее средство при артрите, невралгиях, миозитах, ревматизме
Мазь фурацилина (<i>Unguentum Furacilini</i>)	Фурацилина 5,0 Вазелина медицинского до 100,0	См. табл. 6.4. Фурацилин вводят в 1/2 расплавленной основы, диспергируют. Затем до- бавляют оставшуюся не- расплавленную основу	Мазь желтого цвета со специфическим запа- хом вазелина	Местно при гнойных ранах, ожогах II и III степени, пролежнях, мелких повреждениях кожи, в том числе поре- зах, ссадинах, трещинах
Крем фурацилина (<i>Unguentum Furacilini</i>)	Фурацилина 5,0 Масла оливкового 10,0 ПЭГ-400 5,0 Моноглицеридов дисти- лированных 3,0	Сначала проводят сплавление тугоплавких компонентов (моногли- церидов дистиллирован- ных, оксипропилованных	Крем желтого цвета без запаха	Местно при гнойных ранах, ожогах II и III степени, пролежнях, мелких повреждениях кожи, в том числе поре-

	<p>Оксиэтилированные спиртов (ОС-20) 3,0 LanetteSMSX 3,0 Воды очищенной до 100,0</p>	<p>ных спиртов и эмульгатора LanetteSMSX) по мере уменьшения их тугоплавкости. Фурацилин растворяют в горячей воде очищенной. В расплаве эмульгаторов вводят раствор фурацилина, ПЭГ-400 и масло оливковое при постоянном перемешивании с мощностью пропеллерной мешалки</p>		<p>зах, ссадинах, трещинах, фурункулах наружного слухового прохода, остеомиелите, эмпиеме околоносовых пазух и плевры, остром наружном и среднем отите</p>
--	---	---	--	--

Наименование препарата	Состав	Технология	Контроль	Применение
Гель фурацилина (<i>Gelu Furacilini</i>)	Фурацилина 5,0 Натрий-карбоксиметилцеллюлозы 6,0 Воды очищенной до 100 мл	Фурацилин растворяют в горячей воде очищенной. В раствор при постоянном перемешивании вводят рассчитанное количество натрий-карбоксиметилцеллюлозы	Гель желтого цвета без запаха	Местно при гнойных ранах, ожогах II и III степени, пролежнях, мелких повреждениях кожи, в том числе порезах, ссадинах, трещинах, а также при блефарите, конъюнктивите, стоматите и гингивите

Таблица 6.6. Получение кремов

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль

<p>Составление рабочей прописи для получения заданного количества крема. Подготовка исходных материалов. Измельчение</p>	<p>Исходные компоненты взвешивают. Лекарственные вещества измельчают в тонкий порошок и просеивают</p>	<p>Весы электронные лабораторные, фарфоровая ступка с пестиком; сито с диаметром отверстий 0,25 мм с приемником и крышкой</p>	
<p>Подготовка основы</p>	<p>Основу или ее составные компоненты плавят в лабораторном реакторе при 70–80 °С или в фарфоровой чашке на водяной бане. Затем в горячем виде процеживают сквозь 3 слоя марли</p>	<p>Лабораторный реактор, фарфоровая чашка диаметром 15–18 см; водяная баня; газовая горелка, термометр, полотно (марлевые салфетки)</p>	<p>Контроль температурного режима плавления</p>

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Изготовление крема. Введение лекарственных веществ в основу. Смешивание	Лекарственные вещества в основу вводят с учетом их физико-химических свойств. Растворимые в воде лекарственные вещества вводят в гидрофильную часть основы, а жирорастворимые — в липофильную	Верхнеприводная лопастная мешалка	Контроль скорости вращения мешалки. Контроль однородности смешивания
Фасовка и упаковка	Фасуют в стеклянные банки с навинчивающимися крышками	Стеклянные банки, навинчивающиеся крышки, этикетки	

Таблица 6.7. Получение гелей

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Составление рабочей прописи для получения заданного количества геля. Подготовка исходных материалов.</p> <p>Подготовка лекарственных веществ</p>	<p>Исходные компоненты взвешивают.</p> <p>Лекарственные вещества измельчают в тонкий порошок и просеивают.</p> <p>Растворимые в воде лекарственные вещества растворяют в объеме воды, необходимом для получения геля</p>	<p>Весы электронные лабораторные, фарфоровая ступка с пестиком; сито с диаметром отверстий 0,25 мм с приемником и крышкой</p>	<p>Контроль полноты растворения</p>

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка основы	<p>Основообразующие компоненты растворяют в заданном количестве воды комнатной температуры, или при нагревании, или в растворе лекарственных и вспомогательных веществ в соответствии с физико-химическими свойствами.</p> <p>Растворение проводят при постоянном перемешивании</p>	<p>Лабораторный реактор, фарфоровая чашка диаметром 15–18 см; водяная баня; газовая горелка, термометр. Верхнеприводная лопастная мешалка</p>	<p>Контроль температурного режима плавления</p>

Изготовление геля	Лекарственные вещества в основу вводят с учетом их физико-химических свойств. Тонко измельченные нерастворимые лекарственные вещества вводят в основу и перемешивают. Гидрофильные лекарственные вещества растворяют в воде до добавления гелеобразователя	Лабораторный реактор, фарфоровая чашка; водяная баня; газовая горелка, термометр	Контроль температуры, работы мешалки, внешнего вида геля
Фасовка и упаковка	Фасуют в стеклянные банки с навинчивающимися крышками	Стеклянные банки, навинчивающиеся крышки, этикетки	Контроль маркировки

Обучающая задача

На фармацевтической фабрике получен заказ на изготовление 100,0 кг пасты цинковой по прописи:

Цинка оксида 25 кг.

Крахмала 25 кг.

Вазелина 50 кг.

- А. Составьте уравнение материального баланса. Рассчитайте выход, трату, расходный коэффициент для получения готового продукта в целом и по отдельным стадиям, если количество исходных материалов 100 кг, масса полупродукта после проведения первой стадии 99,5 кг, после второй — 98,2 кг, а масса готового продукта — 96 кг.
- Б. Составьте рабочую пропись для получения 100 кг готового продукта.

Пример решения

А. Уравнение материального баланса первой стадии технологического процесса:

$$100 = 99,5 + 0,5;$$

$$\eta = \frac{99,5}{100} \cdot 100\% = 99,5\%;$$

$$\varepsilon = \frac{0,5}{100} \cdot 100\% = 0,5\%;$$

$$K_{расх} = \frac{100}{99,5} = 1,005.$$

Уравнение материального баланса второй стадии технологического процесса:

$$99,5 = 98,2 + 1,3;$$

$$\eta = \frac{98,2}{99,5} \cdot 100\% = 98,7\%;$$

$$\varepsilon = \frac{1,3}{99,5} \cdot 100\% = 1,3\%;$$

$$K_{\text{pacx}} = \frac{99,5}{98,2} = 1,013.$$

Уравнение материального баланса второй стадии технологического процесса:

$$98,2 = 96,0 + 2,2;$$

$$\eta = \frac{96,0}{98,2} \cdot 100\% = 97,8\%;$$

$$\varepsilon = \frac{2,2}{98,2} \cdot 100\% = 2,2\%;$$

$$K_{расх} = \frac{98,2}{96,0} = 1,023.$$

Общий материальный баланс:

$$100,0 = 96,0 + 4,0;$$

$$\eta = \frac{96,0}{100,0} \cdot 100\% = 96,0\%;$$

$$\varepsilon = \frac{4,0}{100,0} \cdot 100\% = 4,0\%;$$

$$K_{расх} = \frac{100,0}{96,0} = 1,042.$$

Б. При составлении рабочей прописи следует учесть, что $K_{расх} = 1,042$, следовательно, пропись будет иметь следующий вид:

Цинка оксида $25 \times 1,042 = 26,05$ кг.

Крахмала $25 \times 1,042 = 26,05$ кг.

Вазелина $50 \times 1,042 = 52,10$ кг.

Задачи для контроля знаний

1. Предложите и обоснуйте проект технологической схемы производ-

ства препарата «Мазь серная простая» следующего состава:

Сера очищенная 100,0.

Вазелин 120,0.

Эмульгатор Т-2 20,0.

Вода 60,0.

А. Обоснуйте выбор вспомогательных веществ.

Б. Обоснуйте критерии выбора оборудования для гомогенизации.

В. Составьте проект аппаратурной схемы производства и укажите основные показатели качества готового препарата.

2. Составьте технологическую схему производства препарата «Мазь дерматоловая» следующего состава:
- Дерматола 10,0.
 - Вазелина 90,0.
- А. Обоснуйте выбор вспомогательных веществ.
- Б. Обоснуйте выбор мазевых основ.
- В. Составьте проекты аппаратурных схем производства с использованием трехвальцовой мазетерки и роторно-пульсационных аппаратов для гомогенизации мази и укажите основные показатели качества готового продукта.

6.2. ПЛАСТЫРИ (*EMPLASNA*)

Информационный материал

Пластыри медицинские (ОФС.1.4.1.0009.15) — лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ, предназначена для наружного применения и способная прилипнуть к коже.

Трансдермальный пластырь (ОФС.1.4.1.0016.15) — лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки лекарственного вещества (веществ) в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

В зависимости от структуры различают резервуарные и матричные трансдермальные пластыри.

В настоящее время пластыри выпускаются намазанными на подложку (полотно, бумага и др.), реже в виде твердых пластырных масс, в виде небольших цилиндров, брусков, плиток, палочек.

Бактерицидный, мозольный и кровоостанавливающий пластыри относятся к псевдорезервуарным. Они представляют собой изделия — полосу или пластину основы (лейкопластыря) с тампоном, пропитанным лекарственным веществом.

К пластырям относят также жидкие кожные клеи — растворы, оставляющие на коже после испарения растворителя эластичную прочную

пленку. Они могут быть упакованы в тубы, флаконы или аэрозоль-ные баллоны.

Жидкие пластыри, такие как коллодий (клеол, фурапласт и др.), представляют собой пленкообразующие растворы нитроцеллюлозы, канифоли или другой смолы в органических растворителях (эфир, этанол, реже хлороформ, диметилформаид). Их используют

как стерильный перевязочный материал в хирургии, дерматологии, гинекологии.

Для технолога большое значение имеет состав пластырной основы, поскольку он определяет технологическую и аппаратную схемы производства. Большая часть выпускаемых в настоящее время пластырей имеет каучуковую (лейкопластырь) или акрилатную (унипласт) основу. Однако получение таких форм в лабораторном практикуме имеет ограничения. Свинцовые пластыри практически утратили свое значение. Смоляно-восковые пластыри готовят на основе смол и восков, в их состав входят: парафин, вазелин, озокерит, канифоль. Технология получения смоляно-восковых пластырей включает стадии подготовки основы (сплавление компонентов), приготовления пластырной массы (введение лекарственного вещества), формирования пластыря.

Показатели качества пластырей медицинских согласно ОФС.1.4.1.0009.15: описание, количество пластырной массы (определение проводят гравиметрическим методом, выражают в г/м^2); масса (объем) содержимого упаковки (для пластырей без подложки, в соответствии с ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»), количественное определение.

Жидкие пластыри (кожные клеи) дополнительно контролируют по показателям «растворимость», «рН» (фильтрат должен иметь нейтральную реакцию), «потеря в массе при высушивании» (от 3,8 до 4,2%).

Лабораторная работа 6.3. Приготовление смоляно-восковых и жидких пластырей

Задание

1. Приготовить 15–20 г мозольного пластыря.
2. Приготовить 20–25 г клеола.
3. Провести стандартизацию готового продукта.
4. Составить проект технологической и аппаратной схемы.
5. Составить номенклатурный список пластырей с указанием лекар-

ственного вещества, основы, назначения.

Выполнение лабораторной работы

Лабораторную работу следует выполнять в соответствии с рекомендациями табл. 6.8 и 6.9.

Таблица 6.8. Получение мозольного пластыря

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка исходных материалов	Взвешивание	Весы лабораторные электронные	—
Получение основы	Расплавляют при температуре не выше 60 °С канифоль, парафин и петролатум	Выпарительная чашка, водяная баня	Температура
Фильтрация основы	Сплав фильтруют через 2 слоя марли	Марля, воронка	—
Получение пластырной массы	Кислоту салициловую растворяют в теплой профильтрованной основе	Выпарительная чашка, верхнеприводная лопастная мешалка	Визуальный

Охлаждение, формование	Массу перемешивают, охлаждают до тем- пературы около 30°С и фасуют в перга- ментную бумагу, слегка смазанную маслом вазелиновым	Пергаментная бумага	—
Упаковка , фасовка, маркировк а	Охлажденную плитку мозольного пластыря разрезают на кусочки по 3г, упаковывают в парафинированную бумагу, помещают в пенал	Нож, упаковочные материалы	Контроль маркировк и

Таблица 6.9. Составы и характеристика пластыря мозольного и клеола

Наименование	Состав на 100 г, г		Описание	Приготовление	Применение
Мозольный пластырь (<i>Emplastrum ad Clavos pedum</i>)	Кислота салициловая	20	Пластырь желтого или темно-желтого цвета, одно-родный, мягкий, липкий, но не вязкий при температуре 20 °С. Температура плавления не выше 60 °С. Расплавленный пластырь имеет характерный запах канифоли. Содержание кислоты салициловой должно быть от 19 до 21%	См. табл. 6.8	Наружное средство для удаления мозолей
	Канифоль	27			
	Парафин	26			
	Петролатум	27			
Клеол (<i>Cleolum</i>)	Канифоль	45	Прозрачная, густоватая, клейкая жидкость желтовато-топика или красновато-бурого	Растворяют канифоль в части этанола, добавляют эфир и масло подсолнечное.	Для фиксации хирургических повязок на поверхности
	Спирт 95%	37			
	Эфир медицин-	17			

ский		цвета, с запахом эфира, сла- боислой реакции	Раствор отстаивают и фильтруют через марлю. Стандартизуют по кислот- ному числу (60–93) и сухому остатку (45–54%)	кожи
Масло подсол- нечное	1			

Обучающие задачи

1. Что такое коллодий, и какие пластыри готовят на его основе?
2. Дайте характеристику состава каучукового пластыря.
3. Составьте технологическую схему получения лейкопластыря.

Примеры решений

1. Коллодий — жидкий пластырь (кожный клей), представляющий собой 4% спиртоэфирный раствор нитроцеллюлозы (коллоксилина). На основе коллодия готовят, например, мозольную жидкость и др.
2. Каучуковая основа используется для получения лейкопластыря и др. Каучук не раздражает кожу, индифферентен к лекарственным веществам, является воздухо- и влагонепроницаемым, обладает большой упругостью и при нанесении на кожу — эластичностью. В то же время для придания ему большей липкости в пластырную массу добавляют смолы, например канифоль. В сочетании с канифолью растворы каучука образуют клейкую массу, которая легко фиксируется на коже и снимается с нее. Для нейтрализации свободных смоляных кислот канифоли, вызывающих раздражение кожи, в пластырную массу вводят оксид цинка, образующий цинковые соли смоляных кислот — резинаты, лишенные указанного выше недостатка. Одновременно оксид цинка несколько улучшает консистенцию пластырной массы, подсушивает ее, предупреждая маркость пластыря. Для придания оптимальной пластичности в массу добавляют небольшое количество ланолина и вазелинового масла, которые также препятствуют возникновению процесса кристаллизации в пластырной массе при хранении. Кроме того, в состав пластырной массы для предотвращения процессов полимеризации, «старения», вводят антиоксиданты — антистарители каучука, так как окисляясь на воздухе, пластырь может терять эластичность и твердеть. В качестве антиоксидантов применяют такие легко окисляющиеся вещества, как неозон Д (фенил-нафтиламин в количестве до 3%), эджрайт (альдоль-нафтиламин — до 3%) или параоксидифениламин до 4%.
3. Технологическая схема получения лейкопластыря приведена на

рис. 6.4.

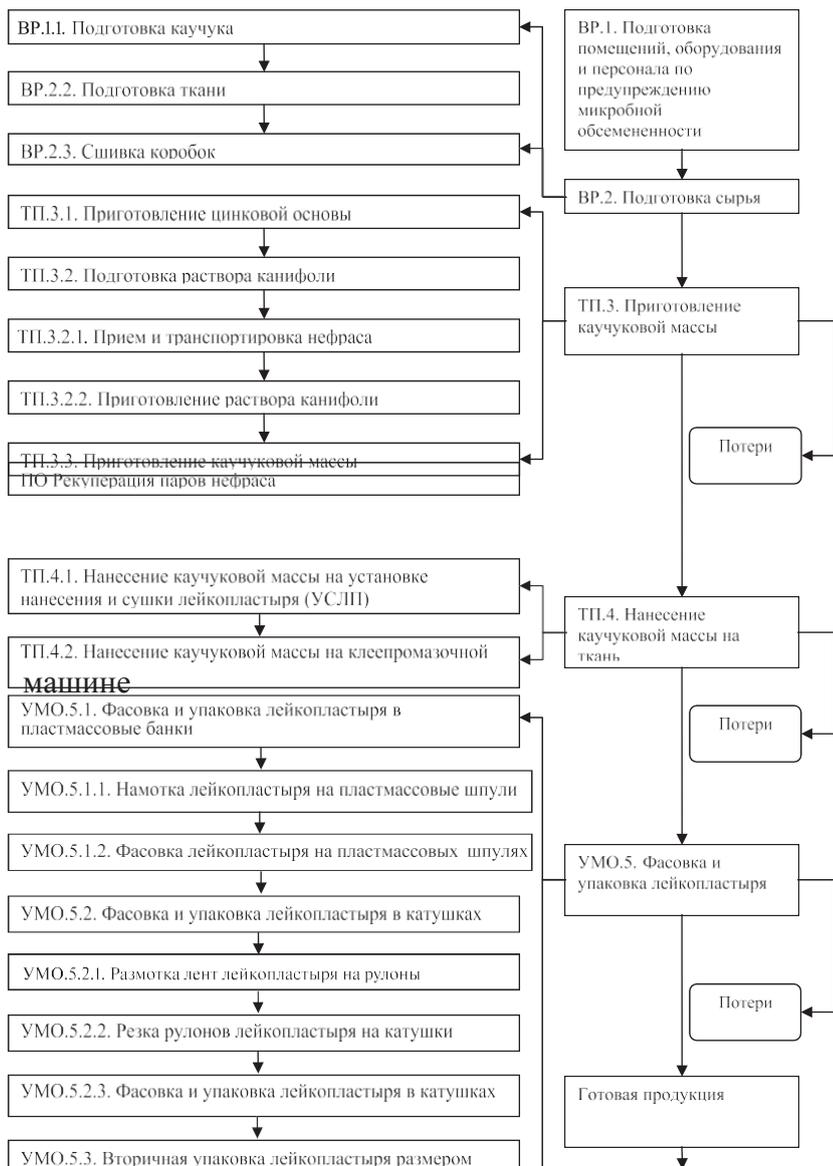


Рис. 6.4. Технологическая схема получения лейкопластыря

6.3. СУППОЗИТОРИИ (*SUPPOSITORIUM*)

Информационный материал

Суппозитории (ОФС.1.4.1.0013.15) — твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела. Суппозитории предназначены для введения в естественные и патологические полости тела.

В зависимости от места применения и геометрической формы суппозитории классифицируют.

- Ректальные суппозитории:
 - конической формы;
 - цилиндрические с заостренным концом;
 - торпедовидной формы.
- Вагинальные суппозитории:
 - шарики;
 - овули;
 - pessarii.

Палочки, имеющие цилиндрическую форму с заостренным концом, толщиной 2–5 мм и длиной до 10 см, предназначены для введения в мочеиспускательный канал и патологические полости.

Масса суппозитория нормируется для:

- ректальных — 1,0–4,0 г;
- вагинальных — 1,5–6,0 г;
- палочек — 0,5–1,0 г;
- детских — 0,5–1,5 г.

Суппозитории — лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, равномерно распределенных в основе. Суппозиторные основы должны соответствовать ряду требований:

- температура плавления или растворения основы должна быть близкой к температуре тела человека;
- основа должна быть физиологически и химически индифферентной;
- основа не должна препятствовать высвобождению и терапевтиче-

- скому действию лекарственных веществ;
- обеспечивать химическую и физическую стабильность в процессе изготовления и хранения суппозитория;

- иметь способность легко формироваться и сохранять необходимую твердость при введении;
- быстро затвердевать, быть технологичными, легко формироваться, выливаться, прессоваться.

Основы для суппозиториев:

- липофильные;
- гидрофильные;
- дифильные.

Примеры наиболее широко распространенных основ приведены в табл. 6.10. В состав суппозиторной массы также могут вводить ряд вспомогательных веществ: эмульгаторы, пластификаторы, вещества, регулирующие температуру плавления, консерванты.

На производстве суппозитории получают методом выливания в формы или прессованием на роторных прессах.

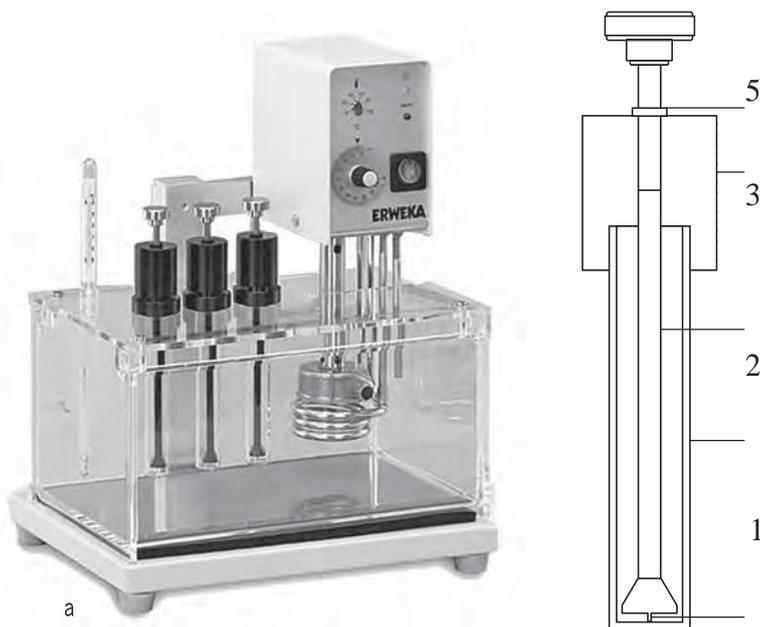
Государственная фармакопея Российской Федерации регламентирует следующие показатели качества суппозиториев, представленные в табл. 6.11.

Время полной деформации. Для определения времени полной деформации суппозиториев согласно фармакопейным требованиям используются прибор 1 и прибор 2.

Прибор 1 (рис. 6.5) состоит из плоскодонной стеклянной трубки (1) с внутренним диаметром 15,5 мм и длиной около 140 мм и стержня (2) диаметром 5 мм, расширяющегося книзу до диаметра 12 мм, со свободным скользящим поддерживающим устройством (3), имеющим отверстие диаметром 5,2 мм. К нижней, плоской стороне стержня крепится металлическая игла (4) диаметром 1 мм и длиной 2 мм. На верхней части стержня имеется скользящее маркировочное кольцо (5). Когда стержень, введенный в стеклянную трубку, достигает дна, маркировочное кольцо поднимается на уровень верхнего края пластмассовой крышки. Помещают стеклянную трубку, которая содержит 10 мл воды, на водяную баню с температурой $37,0 \pm 0,5$ °С.

Стеклянную трубку устанавливают вертикально и погружают ее на глубину не менее 7 см ниже поверхности, но так, чтобы она не касалась дна водяной бани. В трубку заостренным концом вниз помещают суп-

позиторий, затем вводят стержень со свободно скользящей крышкой до тех пор, пока металлическая игла не коснется плоского конца суппозитория. Трубку закрывают крышкой. Отсчет времени начинают с этого момента. Регистрируют время, необходимое для достижения стержнем дна стеклянной трубки и время подъема маркировочного кольца до верхнего края пластмассовой крышки.



4 б

Рис. 6.5. Прибор 1 для определения времени полной деформации суппозиторий на липофильной основе: внешний вид (а); устройство рабочей ячейки (б): 1 — стеклянная трубка; 2 — стержень; 3 — поддерживающее устройство стержня; 4 — металлическая игла; 5 — маркировочное кольцо в нулевом положении

Прибор 2 (рис. 6.6) состоит из термостимулируемой емкости (а), в которую вставлены внутренняя трубка (в) и неподвижный ограничитель. Дно трубки должно быть закрыто ограничителем. Прибор снабжен термометром (б). Имеется 2 вида вставок:

- стеклянный стержень (г₁) в форме трубки, запаянной с обоих концов, имеющей ободок на нижней части из свинцовой дроби. Вес стержня $30 \pm 0,4$ г;

- проникающая вставка (Γ_2), состоящая из стержня весом $7,5 \pm 0,1$ г в трубке, которая имеет углубление для суппозитория; обе части изготовлены из нержавеющей стали.

Во внутреннюю трубку (в) отмеривают 5 мл воды с температурой $37 \pm 0,5$ °С, помещают суппозиторий заостренным концом вниз и вводят вставку (Γ_1 или Γ_2). Отсчет времени начинают с этого момента. Полное размягчение или растворение суппозитория считается законченным,

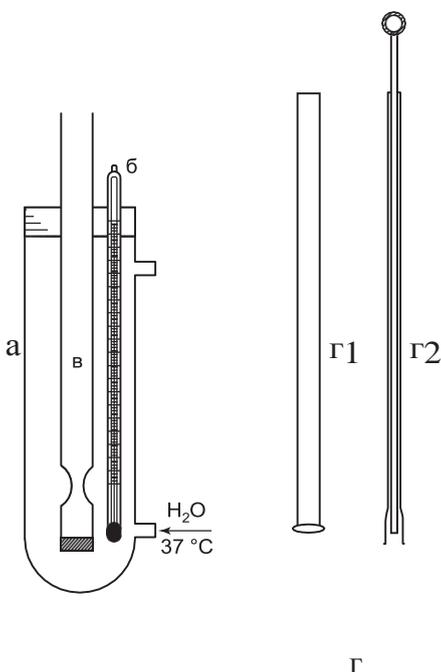


Рис. 6.6. Прибор 2 для измерения времени деформации липофильных суппозиторий: а — термостатируемая емкость; б — термометр; в — стеклянная трубка; г₁ — стеклянный стержень; г₂ — проникающая вставка

когда нижний край стеклянного стержня с ободком (г₁) или стального стержня (г₂) достигнет суженной части внутренней стеклянной трубки.

Распадаемость. Распадаемость суппозиторий определяется в соответствии с ОФС.1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток» (рис. 6.7). Тест позволяет определить, способность ректальных или вагинальных суппозиторий размягчаться или распадаться.

Определение проводят следующим образом. В каждом из трех стеклянных цилиндров закрепляют специальное приспособление, состоящее из двух перфорированных металлических дисков, расстояние между которыми составляет 30 мм. Суппозиторий помещают между дисками. Стеклянные цилиндры находятся в общем термостатируемом

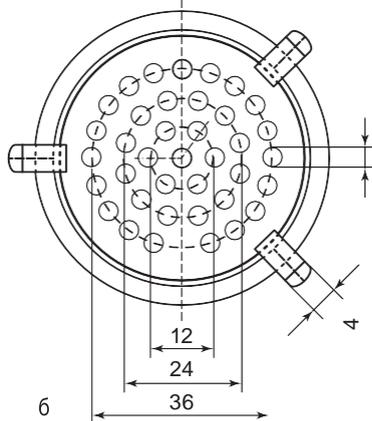
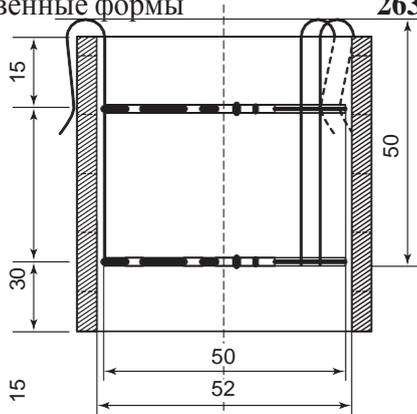
сосуде объемом не менее 12 л, заполненном водой с температурой от 36 до 37 °С. Специальное приспособление позволяет переворачивать погруженные в воду цилиндры на 180° каждые 10 мин.

Считают, что образцы распались, если:

- наблюдается полное растворение;
- компоненты суппозитория или пессария разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые вещества осели на дно и растворимые компоненты растворились;



а



б

Рис. 6.7. Тестер распадаемости суппозитория: внешний вид (а), устройство корзинки (б)

- размягчение образца сопровождается заметным изменением формы, без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки.

Согласно ОФС.1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозитория и ва-

гинальных таблеток», нормы распадаемости для суппозиториев на гидрофильной основе — 60 мин; для суппозиториев на липофильной основе — 30 мин. Показатель зависит от прочности внутренней структуры, свойств суппозиторной основы и лекарственных веществ, массы суппозитория.

Растворение. Для суппозиторий на гидрофильной основе проводят испытание в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», для суппозиторий на липофильной основе — по ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиторий на липофильной основе».

Если предусмотрено это испытание, то испытание на распадаемость не требуется.

Испытание может осуществляться на аппаратах различного типа, используемых для определения скорости и полноты растворения лекарственных веществ из твердых пероральных лекарственных форм: «вращающаяся корзинка», «проточная ячейка», «лопастная мешалка» для суппозиторий на гидрофильной основе, а для суппозиторий на липофильной основе — «проточная ячейка».

Зарубежные фармакопеи (Европейская, Британская, Украинская и Белорусская) для суппозиторий предусматривают еще такой показатель качества, как устойчивость суппозиторий к разрушению и растворению.

Устойчивость суппозиторий к разрушению (прочность суппозиторий). Этот тест предназначен для определения устойчивости к разрушению суппозиторий путем измерения массы, необходимой для их разрушения раздавливанием. Данное испытание проводят для суппозиторий, изготовленных на липофильных основах.

Прибор (рис. 6.8) состоит:

- из термостатической камеры, закрываемой стеклянным окном с лицевой стороны, с держателем суппозитория (1);
- двух тисков, расположенных друг напротив друга, верхние тиски вертикально опускаются на нижние (2). Сдавливающие поверхности тисков плоские, они устанавливаются перпендикулярно движению, их поверхность по размеру должна быть больше зоны соприкосновения с поверхностью суппозитория. Пластмассовый держатель закрепляется по центру тисков (3). Верхние тиски соединяют с подвесным устройством, на стержень (4) которого нанизываются диски массой 200 г каждый. Начальная масса при-

жимного блока составляет 600 г. Разрушение образца проводят путем последовательного нанизывания на стержень гирь массой 200 г до общей массы 600 г на подвесном устройстве.

Термостатируемую камеру нагревают до температуры 25 °С. Испытуемое лекарственное средство выдерживают при нужной для проведения испытания температуре в течение не менее 24 ч. Суппозиторий



Рис. 6.8. Прибор для определения устойчивости к разрушению суппозитория на липофильной основе (а) и набор дисков-грузов массой 200 (б)

помещают вертикально, заостренным концом вверх, между тисками держателей. Надежно закрепляют верхний прижимной блок, соединенный с подвесным устройством, и закрывают камеру стеклянным окном. Спустя одну минуту нанизывают первый диск массой 200 г. Спустя еще минуту добавляют следующий диск. Процедуру повторяют до полного разрушения суппозитория. Необходимую для разрушения суппозитория массу рассчитывают путем суммирования массы, воздействующей на суппозиторий в момент его разрушения. Испытание проводят на 10 суппозиториях.

Таблица 6.10. Классификация, номенклатура и характеристика суппозиторных основ

Класс основы	Основа	Характеристика основы
Гидрофильные	Полиэтиленоксидные	Устойчивы к изменению pH среды; не образуют полиморфных модификаций; устойчивы при хранении, не подвергаются воздействию микроорганизмов, обладают небольшими бактерицидными свойствами; легко смешиваются с водой и с выделениями слизистых оболочек; можно готовить как методом плавления, так и прессования. Недостатки: гигроскопичны, обезвоживают слизистую оболочку; не совместимы с рядом лекарственных веществ
Липофильные/дифильные (в состав входит ПАВ)	Твердый жир	На пальмоядровой основе и на основе пластифицированного саломаса — типов А, В, С, Е, отличающихся содержанием эмульгаторов (тип А — без эмульгатора, тип В содержит до 5% эмульгатора 1-1, тип С — до 5% эмульгатора 1-2, тип Е — до 5% спиртов шерстного воска). Температура плавления от 33 до 36 °С. Твердый жир кондитерский тип А рекомендуется для изготовления суппозитория, содержащих липофильные лекарственные вещества, а также суппозитория для детей. Тип В рекомендуется для изготовления суппозитория, содержащих водо- и жиронерастворимые порошкообразные лекарственные вещества и жидкие экстракты
	Лазупол (<i>Lasupolum</i>)	Представляет собой смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами, например цетиловым

<p>Витепсол (<i>Witepsol</i>)</p> <p>Суппорин-М</p>	<p>Представляет собой смесь моно-, ди- и триглицеридов растительных кислот C₁₂– C₁₈. Основная часть — триглицериды лауриновой кислоты. Выпускаются группы основ H, W, S, E, отличающиеся физико-химическими свойствами. Температура плавления 33,5–35,5 °С. Основы после плавления быстро затвердевают, хорошо эмульгируют водные растворы, не подвергаются полиморфным превращениям, фармакологически индифферентны. Недостатки — хрупкость, ломкость готовых суппозиториев</p> <p>Представляет собой сплав 95% масла хлопкового (гидрогенизированного) и 5% эмульгатора Т-2. Светло-желтого цвета, однородная, твердая при комнатной температуре масса со слабым специфическим запахом. Масса прозрачная в расплавленном состоянии, без механических примесей. Основа легко расплавляется, химически индифферентна, нетоксична, хорошо высвобождает лекарственные вещества, легко формируется, не раздражает прямую кишку. Температура плавления 34–36 °С</p>
---	---

Таблица 6.11. Показатели качества суппозиториев

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Внешний вид	Визуально	—	Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения
Однородность суппозиторной массы	Визуально на продольном срезе	Скальпель	Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. В отдельных случаях допускается наличие вкраплений, что должно быть указано в нормативной документации
Однородность массы	В соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» Если предусмотрено определение однородности дозирования, определение однородности массы не требуется	Весы электронные лабораторные	Допустимое отклонение не более $\pm 5\%$, а для двух из двадцати допускается отклонение $\pm 7,5\%$

Размер частиц	В случае введения в суппозиторную основу действующего вещества в виде суспензии необходимо контролировать размер частиц в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»	Микроскоп с микрометром	Размер частиц не должен превышать 100 мкм, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации
---------------	--	-------------------------	---

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Температура плавления	Для суппозиториев, полученных на липофильной основе, определяют температуру плавления по методу 2 (ОФС.1.2.1.0011.15 «Температура плавления»). Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации. Размягченную суппозиторную массу помещают в каждую из пяти капиллярных трубок (погружают в вещество так, чтобы оно заполнило нижнюю часть трубки) в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0,2	Стекло- капи- лярная трубка, от- крытая с обо- их кон- цов, длиной около 80 мм, наруж- ным диаме- тром от 1,4 до 1,5 мм и внутрен- ним диаме- тром от 1,0 до 1,2 мм	Для суппозиториев на липофильной основе не должна превышать 37 °С

	<p>°С таким образом, чтобы вещество находилось в непосредственной близости к шартику термометра. Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в термостатируемый стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в мин. За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке или столбик вещества в капилляре становится прозрачным</p>		
--	---	--	--

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Время полной деформации суппозитория	<p>Для суппозитория на липофильной основе проводят испытание в соответствии с ОФС.1.4.2.0010.15 «Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе».</p> <p>Данное испытание позволяет определить при заданных условиях время, необходимое для деформации суппозитория с момента помещения их в воду до момента, когда лекарственное средство не оказывает сопротивления определенному приложенному весу. Методика приведена в описании к рис. 6.5 и 6.6. Если предусмотрено это испытание, испытание на распадаемость не требуется</p>	Прибор 1 (рис. 6.5) или прибор 2 (рис. 6.6)	Для суппозитория на липофильной основе не должно превышать 15 мин

Распадаемость суппозитория	Проводят по методике ОФС.1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток». Тест позволяет определить способность размягчаться или распадаться ректальных или вагинальных суппозитория. Методика приведена в описании к рис. 6.7	Тестер распадаемости суппозитория	Для суппозитория на гидрофильной основе — 60 мин; для суппозитория на липофильной основе — 30 мин
----------------------------	--	-----------------------------------	---

Показатель	Методика	Чем воспользоваться	Контроль
Растворение	Для суппозитория на гидрофильной основе проводят испытание в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», для суппозитория на липофильной основе — по ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозитория на липофильной основе». Если предусмотрено это испытание, то испытание на распадаемость не требуется	Тестер растворения	В соответствии с нормативной документацией
Подлинность и количественное содержание лекарственного вещества	Согласно нормативной документации	—	В соответствии с нормативной документацией

<p>Однородность до- зирования</p>	<p>В соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования». В каждой из 10 отобранных единиц испытуемого препарата ($n = 10$) определяют содержание действующего вещества по методике, приведенной в соответствующем разделе частной фармакопейной статьи. Каждый из полученных результатов выражают в процентах (x_i) от номинального содержания действующего вещества в одной дозе (i — номер единицы препарата по порядку проведения анализа)</p>	<p>—</p>	<p>В соответствии с нормативной документацией</p>
-----------------------------------	--	----------	---

Лабораторная работа 6.4. Получение суппозиторий на липофильных и гидрофильных основах методом выливания

Задание

Приготовить один из перечисленных в табл. 6.12 препаратов.

Таблица 6.12. Составы и характеристика суппозиторий, рекомендуемых для проведения лабораторных работ

Название	Состав	Характеристика	Применение
Суппозитории на липофильных основах			
Суппозитории с облепиховым маслом (<i>Suppositoria cum Oleo Hippophaes</i>)	Облепиховое масло 0,5 г Твердый жир 1,4 г Эмульгатор Т-2 0,1 г Глицерин 0,1 г На один суппозиторий массой 2,0 г	Сплавляют эмульгатор Т-2 с твердым жиром, затем прибавляют масло облепиховое, перемешивают и разливают в формы	Репаративный препарат при геморрое, трещинах заднего прохода, проктитах и др.
Суппозитории с папаверином гидрохлоридом (<i>Suppositoria cum Papaverino</i>)	Папаверина гидрохлорид 0,02 г Твердый жир типа А 1,19 г Эмульгатор № 1	Сплавляют эмульгатор Т-2 с твердым жиром, к половине расплавленной основы прибавляют папаверин гидрохлорид, перемешивают и	Спазмолитическое средство при спазме гладких мышц брюшной полости, периферических

<i>hydrochloridi</i>)	0,04 г На один суппозиторий массой 1,25 г	добавляют оставшуюся основу, еще раз перемешивают и разливают в формы	сосудов, сосудов головного мозга, сердца, бронхов
Суппозитории с метилурацилом (<i>Suppositoria cum Methyluracilo</i>)	Метилурацил 0,5 г Твердый жир 1,21 г Эмульгатор Т-2 0,09 г На один суппозиторий массой 1,8 г	Сплавляют эмульгатор Т-2 с твердым жиром, к половине расплавленной основы прибавляют метилурацил, перемешивают и добавляют оставшуюся основу, еще раз перемешивают и разливают в формы	Противовоспалительный препарат при эрозивно-язвенных колитах, проктосигмоидитах, трещинах заднего прохода и др.

Название	Состав	Характеристика	Применение
Суппозитории на гидрофильных составах			
Суппозитории с хлоргексидином (<i>Suppositoria cum Chlorhexidino</i>)	Хлоргексидина биглюко-нат 0,016 г. ПЭГ 1500. ПЭГ 400. На один суппозиторий массой 3,0 г	Хлоргексидин вводят в расплавленную основу и перемешивают, выливают в формы	Антисептический препарат для местного гинекологического применения для профилактики венерических заболеваний, лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний

Таблица 6.13. Получение суппозиториев

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль

<p>Подготовка исходных материалов. Отвешивание, отмеривание действующих и вспомогательных веществ</p>	<p>Составляют рабочую пропись на данное количество, суппозиториев. Отвешивают эмульгатор Т-2; твердый жир, ПЭГ 400, ПЕГ 1500, взвешивают лекарственные вещества (метилурацил, папаверина гидрохлорид). Хлоргексидин и облепиховое масло добавляют в расплавленную основу</p>	<p>Весы лабораторные, фарфоровые чашки, шпатель, стеклянные палочки</p>	
<p>Подготовка основы</p>	<p>Эмульгатор с твердым жиром или ПЭГ 400 и 1500 расплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане при температуре 50–60 °С</p>	<p>Водяная баня с газовой горелкой или электрическим нагревом, термометр</p>	<p>Визуально</p>
<p>Подготовка действующего вещества</p>	<p>Метилурацил или папаверин гидрохлорид тщательно измельчают</p>	<p>Фарфоровая ступка диаметром 10–12 см с пестиком, целлюлозная пластинка</p>	

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Получение суппозиториев	В расплавленную суппозиторную форму вводят лекарственные вещества и перемешивают. Затем расплавленную суппозиторную массу выливают в предварительно смазанные вазелиновым маслом формы для суппозиториев и ставят в холодильник на 30 мин	Шпатель, лопатная мешалка	Визуально, однородность смеси
Фасовка, упаковка	Каждый суппозиторий упаковывают в вощеную бумагу и затем в коробочки по 5 суппозиториев	Вощеная бумага, картонные коробочки	
Хранение	Хранят в сухом прохладном, защищенном от света месте		

Лабораторная работа 6.5. Оценка качества суппозиториев

Задание

1. Провести оценку качества суппозиториев по следующим показателям:
 - для суппозиториев на гидрофильной основе: внешний вид, однородность суппозиторной массы, средняя масса и отклонения от нее, распадаемость;
 - для суппозиториев на липофильной основе: внешний вид, однородность суппозиторной массы, средняя масса и отклонения от нее, температура плавления, время полной деформации, распадаемость, устойчивость суппозиториев к разрушению.
2. Сделать выводы о доброкачественности суппозиториев, поступивших на анализ.
3. Охарактеризовать значение каждого показателя.

Для исследования используют суппозитории, приготовленные студентами на предыдущих занятиях, а также суппозитории, выпускаемые фармацевтическими производствами.

Выполнение лабораторной работы

1. Пункт задания 1 выполнить в соответствии с табл. 6.14.
2. Результаты анализа оформить в виде табл. 6.14, после чего сделать вывод о доброкачественности суппозиториев, поступивших на анализ.

Таблица 6.14. Схема оценки качества суппозиторий

Показатель и качества	Описание действия	Чем воспользоваться	Требования в нормы
Внешний вид	Визуально осматривают 20 суппозиторий	—	Суппозитории должны иметь одинаковую форму и размер, обладать твердостью
Однородность суппозиторной массы	Определяется визуально на продольном срезе	—	Не должно быть вкраплений; допускается наличие воздушного стержня
Однородность массы	Взвешивают 20 суппозиторий с точностью до 0,01 г и полученный результат делят на 20. Взвешивают 20 суппозиторий порознь и сравнивают со средней массой	Весы лабораторные точностью 0,01 г	Допустимое отклонение не более $\pm 5\%$, а для двух из 20 суппозиторий допускается отклонение $\pm 7,5\%$
Содержание лекарственного вещества в суппозиториях	Берут точную навеску суппозиторной массы (не менее 20 суппозиторий) и определяют количественное содержание в них лекарственного вещества	Мерные колбы, пипетки, спектрофотометр	Допустимые отклонения: при дозировке лекарственного вещества до 0,001 г — $\pm 15\%$; от 0,001 г до 0,01 г — $\pm 10\%$; от 0,01 г до 0,1 г — $\pm 7,5\%$ при 0,1 г и более — $\pm 3\%$, если в фармакопейной статье нет других

			указаний
Однородность дозирования	Проводят для суппозитория с содержанием 0,05 г и менее лекарственных веществ. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу суппозитория в количестве 30 штук. В каждой из 10 суппозитория определяют содержание лекарственных веществ	Мерные колбы, пипетки, спектрофотометр	Содержание лекарственных веществ в одном суппозитории может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одном суппозитории не должно превышать $\pm 25\%$
Температура плавления	Определяют температуру плавления для трех суппозитория	Прибор для определения температуры плавления	Температура плавления суппозитория на липофильной основе не должна превышать 37°C

Показатель и качества	Описание действия	Чем воспользоваться	Требования в нормы
Время полной деформации	Определяют время полной деформации для трех суппозиторияев	Прибор для определения времени полной деформации 1 или 2	Время полной деформации суппозиторияев на липофильной основе не должно превышать 15 мин
Распадаемость	Определяют распадеемость для трех суппозиторияев	Тестер распадеемости суппозиторияев	Распадаемость для суппозиторияев на гидрофильной основе — 60 мин; для суппозиторияев на липофильной основе — 30 мин
Устойчивость суппозиторияев к разрушению (прочность)	Определяют устойчивость суппозиторияев к разрушению для 10 суппозиторияев. Необходимую для разрушения суппозиторияев массу рассчитывают путем суммирования массы, воздействующей на суппозиторияев в момент его разрушения, складывая массу прижимного блока и дисков	Прибор для определения устойчивости суппозиторияев к разрушению	Должны выдерживать вес более 600 г

Растворение	Один суппозиторий помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения и приводят во вращение. Через 45 мин или время, указанное в нормативной документации, определяют и рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор в процентах от содержания в суппозитории, которое принимается за 100%	Приборы «Вращающаяся корзинка», «Лопастная мешалка», спектро- фотометр, мерные кол- бы, пипетки, пробирки, фильтр	В соответствии с нормативной документацией
-------------	--	---	--

Разделы учебной программы

- **Биофармация** — теоретическая основа разработки и стандартизации рациональных лекарственных форм. История возникновения и перспективы развития. Основные направления биофармацевтических исследований. Терапевтическая эквивалентность лекарственных препаратов. Фармацевтические, биологические и физиологические факторы. Биологическое значение фармацевтических процессов, протекающих при получении готовых лекарственных средств. Фармацевтические факторы: химическая модификация препаратов; физико-химическое состояние лекарственных веществ; вспомогательные вещества, технологические процессы, вид лекарственной формы, пути введения и способ применения. Роль биологических и физиологических факторов.
- **Биологическая доступность**. Характеристика. Методы определения. Биофармацевтические тесты. Тест «Растворение». Приборы и аппараты. Этапы биофармацевтической оценки качества: выбор прибора и условий для определения кинетики высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы в опытах *in vitro*, изучение биодоступности в опытах *in vivo*.

Информационный материал

Биофармация возникла в 60-х годах XX в. с развитием промышленной технологии лекарственных средств. Причиной биофармацевтических исследований послужило открытие явления терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов промышленного производства.

Терапевтическая неэквивалентность: лекарственные препараты, полностью отвечающие требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации и другим нормативным документам, содержащие равные количества одного и того же лекарственного вещества в виде тождественных лекарственных форм,

отличающихся технологией

и составом вспомогательных веществ, оказывают разный по силе терапевтический эффект.

Биофармацию стали рассматривать как науку, изучающую биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от фармацевтических факторов.

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили сформулировать перечень **фармацевтических факторов**, способных оказывать влияние на биодоступность и фармакокинетику лекарственных препаратов. К ним относятся:

- химическая модификация лекарственной субстанции (соль, кислота, основание, наличие и расположение функциональных групп и др.);
- физико-химические характеристики фармацевтической субстанции (растворимость, измельченность, полиморфизм, изомерия, кристалличность и др.);
- вспомогательные вещества, их физико-химические характеристики, количество;
- вид лекарственной формы;
- путь введения;
- технологические условия переработки, применяемые при производстве фармацевтических субстанций и лекарственных форм.

В настоящее время накоплено достаточное количество информации о влиянии фармацевтических факторов на качество и эффективность лекарственных препаратов. В результате биофармацевтические исследования стали обязательной частью фармацевтической разработки (ICH Q8) и оценки качества готовых лекарственных форм.

Одним из первых тестов определения биофармацевтических свойств лекарственной формы стал тест «Растворение», впервые введенный в Фармакопею США в 1970 г. В настоящее время он широко используется при разработке, изучении и оценки фармацевтической доступности *in vitro* твердых, мягких и трансдермальных лекарственных форм.

Лабораторная работа 7.1. Изучение влияния фармацевтических факторов на высвобождение лекарственных веществ из таблетированных лекарственных форм

Задание

1. Изучить высвобождение дротаверина гидрохлорида из таблеток на приборе «Вращающаяся корзинка».
2. Построить графики зависимости высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток каждого образца от времени.

3. Рассчитать константы скорости растворения дротаверина гидрохлорида и периоды полурасстворения для каждого образца таблеток.
4. Провести сравнительный анализ полученных результатов. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (вспомогательных веществ, технологии получения таблеток) на высвобождение дротаверина гидрохлорида из таблеток.

Выполнение лабораторной работы

1. На приборе «Вращающаяся корзинка» определить скорость и полноту растворения (высвобождения) дротаверина гидрохлорида из таблеток. Описание прибора см. в разделе 3. Условия проведения эксперимента указаны в табл. 7.1.

Таблица 7.1. Условия проведения теста «Растворение» для таблеток дротаверина гидрохлорида

Условия	Значение
Среда	0,1 N раствор кислоты хлористоводородной
Объем среды	500 мл
Объем пробы	5 мл
Температура	37±0,5 °C
Скорость вращения мешалки	100 об./мин

В качестве образцов использовать таблетки, полученные на занятиях (см. лабораторную работу 4.4.), и таблетки заводского производства.

Рекомендуется отбирать пробы через определенные промежутки времени (табл. 7.2). Отбираемые пробы отфильтровать через бумажный фильтр в мерные колбы или пробирки, разбавить соответствующей средой растворения до метки и определить оптическую плотность на спектрофотометре при $\lambda 353 \pm 2$. По калибровочному графику (см. рис. 7.2) определить содержание лекарственного вещества в отобранной

пробе. Количество высвободившегося дротаверина гидрохлорида из лекарственной формы рассчитать по формуле:

$$B = \frac{C \cdot V_{\text{среды}} \cdot V_{\text{разведения}}}{m \cdot V_{\text{пробы}}},$$

где B — количество высвободившегося лекарственного вещества в данный момент времени, %; C — концентрация лекарственного вещества, найденная по калибровочному графику, г/мл; $V_{\text{среды}}$ — объем

среды высвобождения, равный 500 мл; $V_{\text{пробы}}$ — объем пробы, равный 5 мл; $V_{\text{разведения}}$ — объем пробы, равный 10 мл; m — содержание лекарственного вещества в лекарственной форме, г.

Оформить полученные результаты в виде табл. 7.2.

Таблица 7.2. Результаты изучения высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток

Время	5 мин			10 мин			20 мин			30 мин			45 мин		
	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %
Образец 1															
Образец 2															
Образец 3															

2. По результатам определения высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток построить фармакокинетические кривые, откладывая на оси абсцисс время отбора проб, а на оси ординат — процент высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы за определенные интервалы времени.

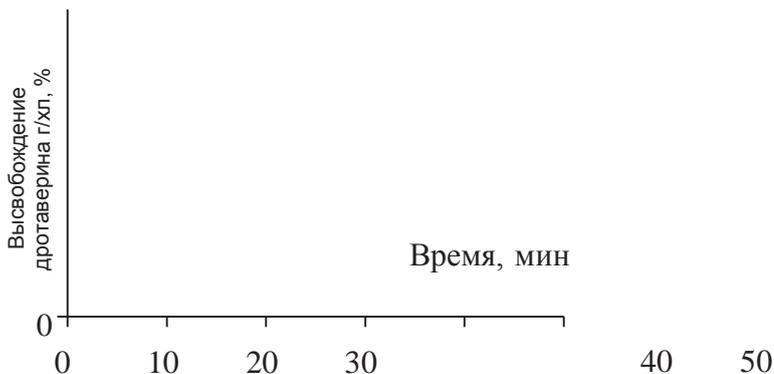
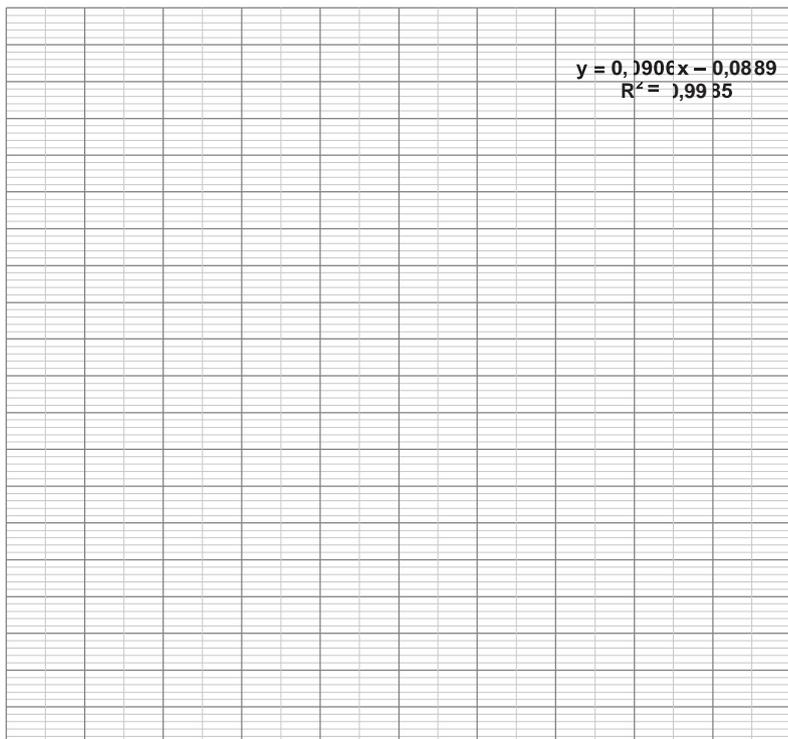


Рис. 7.1. График зависимости высвобождения (%) дротаверина гидрохлорида из таблеток от времени

3. Высвобождение лекарственных веществ из твердых лекарственных форм подчиняется уравнению первого порядка:

$$\ln c_0 - \ln c = K \cdot t, \quad (1)$$

где c_0 — исходное количество вещества в таблетке, г, мг; c — количество вещества, оставшееся в таблетке за время растворения, мин, ч; K — константа скорости растворения, мин^{-1} , ч^{-1} ; t — время растворения, мин, ч.



Концентрация дротаверина гидрохлорида в растворе,
г/мл 10^{-5}

Рис. 7.2. Зависимость оптической плотности (D) от концентрации дротаверина гидрохлорида в растворе

По результатам проведенного эксперимента константу скорости растворения можно определить графически или рассчитать. Ниже приведен эталон расчетного способа определения константы скорости растворения с использованием приведенного выше уравнения. Учитывая, что:

$$c = c_0 - c_t,$$

где c_t — количество вещества, перешедшее в раствор за время t , можно уравнение (1) записать следующим образом:

$$\ln c_0 - \ln(c_0 - c_t) = K \cdot t$$

ИЛИ

(2)

$$c_0 - c_i$$

(3)

Оптическая плотность (D)

для удобства расчетов, уравнение (3) выразим в десятичных логарифмах:

$$2,303 \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t} = K \cdot t. \quad (4)$$

Из уравнения (4) можно найти выражение константы скорости растворения K :

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t}. \quad (5)$$

По константе скорости растворения K можно рассчитать период полурасстворения 50% лекарственного вещества, а из лекарственной формы на основании формулы (5).

$$t_{50\%} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{100}{100 - 50} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg 2 = \frac{2,303}{K} \cdot 0,3010 = \frac{0,693}{K}.$$

4. Сделать выводы по работе в соответствии с пунктом 4 задания. Оформление протокола проводят в соответствии с пунктами 1–4 «Выполнение лабораторной работы».

Лабораторная работа 7.2. Изучение влияния фармацевтических факторов на скорость высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм

Задание

1. Методом диализа через полупроницаемую мембрану в модельную среду или методом «Лопастная мешалка над диском» изучить влияние природы основы и вида лекарственной формы на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества (фурацилина).
2. Построить графики зависимости концентрации фурацилина, перешедшего в раствор из лекарственной формы в среду растворения, от времени для каждого образца.
3. Провести сравнительный анализ полученных результатов. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (типа основы, вида лекарственной формы) на высвобождение фурацилина из лекар-

ственной формы.

Выполнение лабораторной работы

1. В качестве образцов использовать мягкие лекарственные формы, полученные в лабораторной работе 6.1 (мазь, крем и гель фурацилина).

Таблица 7.3. Условия изучения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм

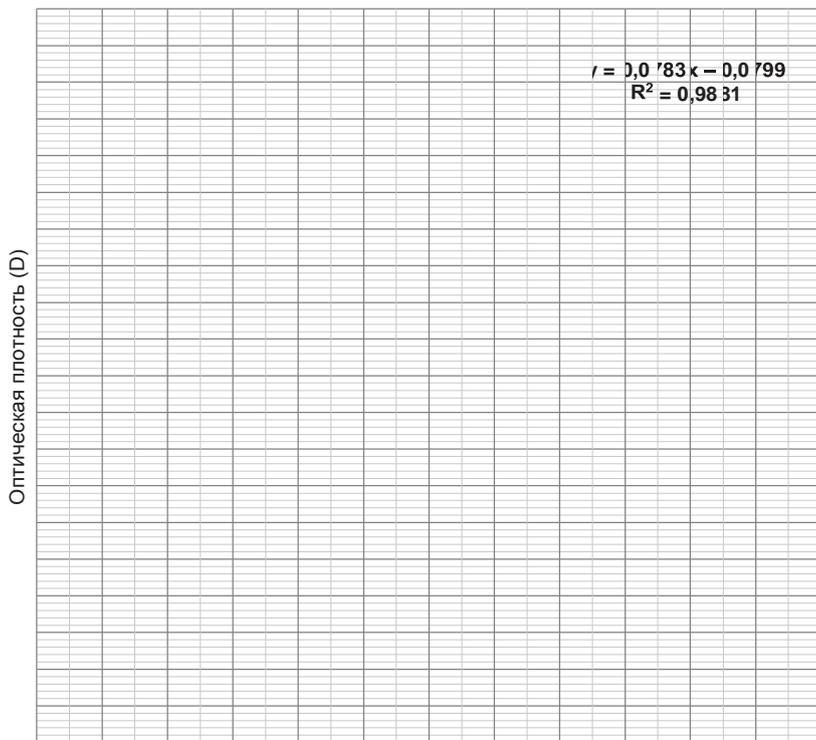
Условия	Значение
Диализ через полупроницаемую мембрану	
Среда	Фосфатный буферный раствор рН7,5
Объем среды	25 мл
Температура	32±0,5 °С
Объем пробы	5 мл
Лопастная мешалка над диском	
Среда	Фосфатный буферный раствор рН7,5
Объем среды	500 мл
Температура	32±0,5 °С
Скорость вращения мешалки	50 об./мин
Объем пробы	5 мл

Диализ через полупроницаемую мембрану. На предварительно замоченные в 0,1 н растворе гидроксида натрия в течение 24 ч целлофановые пленки наносят и равномерно распределяют 2 образца мягкой лекарственной формы. Пленку с навеской закрепляют на диализной трубке, которую помещают в стакан с 25 мл диализной среды. Основание трубки не должно быть погружено в жидкость более чем на 2 мм. стакан с трубкой термостатируют при постоянной температуре 32±0,5 °С.

Лопастная мешалка над диском. Навеску образца массой 1,0 г ровным слоем распределяют по диализной пленке, предварительно на 24 часа замоченной в растворе 0,1 н гидроксида натрия. Пленку закрепляют на диске, который помещают на дно колбы тестера растворения, заполненной фосфатным буферным раствором с рН 7,5.

Через промежутки времени, указанные в табл. 7.4, отбирают пробы с обязательным восполнением среды растворения. Отбираемые пробы

отфильтровывают через бумажный фильтр в мерные колбы или пробирки, разбавляют соответствующей средой растворения до метки и определяют оптическую плотность на спектрофотометре при $\lambda=377\pm 2$ нм. По калибровочному графику (рис. 7.3) определяют содержание лекарственного вещества в отобранной пробе.



284

Фармацевтическая

технология

Концентрация фурацилина в растворе, г/мл 10^{-5}

Рис. 7.3. Зависимость оптической плотности (D) от концентрации фурацилина в растворе

Количество высвободившегося фурацилина из лекарственной формы рассчитывают по формуле:

$$B = \frac{C \cdot V_{\text{среды}} \cdot V_{\text{разведения}}}{m \cdot V_{\text{пробы}}},$$

где B — количество высвободившегося лекарственного вещества в данный момент времени, %; C — концентрация лекарственного вещества, найденная по калибровочному графику, г/мл; $V_{\text{пробы}}$ — объем среды высвобождения, равный 25 или 500 мл; m — содержание лекарственного вещества в навеске, г.

Оформить полученные результаты в виде табл. 7.4.

Таблица 7.4. Результаты изучения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм

Время	0,5 ч			1,0 ч			1,5 ч			2,0 ч			2,5 ч		
	D	C, г/мл	B, %												
Образец 1															
Образец 2															
Образец 3															

2. По результатам определения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм построить графики, откладывая на оси абсцисс время отбора проб, а на оси ординат — процент высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

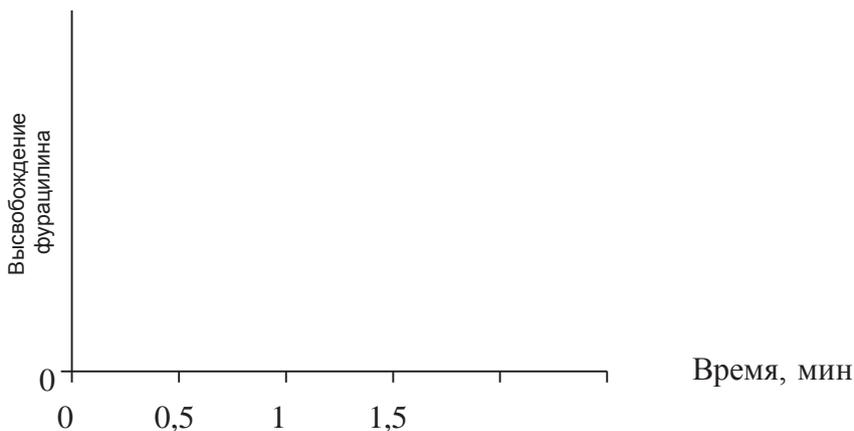


Рис. 7.4. График зависимости высвобождения (В, %) фурацилина из мягких лекарственных форм от времени

3. Сделать выводы о влиянии фармацевтических факторов на высвобождение фурацилина из мягких лекарственных форм.

Разделы учебной программы

- **Введение в нанотехнологию.** Определение. Основные понятия и терминология. Мультидисциплинарность.
- **Фундаментальные положения нанотехнологии.** Нанообъекты, определение и характеристика. Классификация. Свойства нанообъектов: квантовые ограничения, интерференция, туннелирование и др., понятие о критических размерах. Самосборка нанообъектов, факторы, влияющие на структурирование наносистем.
- **Методы изучения фундаментальных свойств наноструктур.** Инструменты определения характеристик нанообъектов.
- **Получение нанообъектов.** Основные лабораторные и промышленные методы создания нанотехнологических продуктов.
- **Нанофармация.** Нанотехнологии лекарственных средств. Наночастицы как средства доставки лекарственных средств. Нанотехнологическая биофармация. Изучение нанотехнологических процессов в традиционной фармацевтической технологии.
- **Наноматериалы.** Нанопорошки, наноструктурированные материалы, нанопленки, материалы с наночастицами на поверхности.
- **Перспективы развития и проблемы безопасности нанотехнологии в фармации.**

Информационный материал

Нанотехнология — совокупность знаний о свойствах веществ нанометровых размеров, методах их получения и модификации. Особые свойства нанообъектов зачастую отличаются от свойств макрообъектов, что связано с изменением физико-химических характеристик при переходе на наномасштаб.

Нанотехнологии нашли свое применение в различных сферах человеческой деятельности, в том числе и в фармации. Вопросы использования нанотехнологий в фармации в производстве и анализе лекар-

ственных средств рассматривает нанофармация.

Направления нанофармации

- Нанотехнологии лекарственных субстанций:
 - целенаправленный синтез и трансформация молекул для программирования фармакологических характеристик;
 - свойства кристаллов (полиморфизм, кристалличность, оптическая изомерия и др.);
 - методы технологической обработки субстанций в целях повышения их терапевтической эффективности и безопасности.
- Использование нанообъектов, наноматериалов и нанопроцессов при создании готовых лекарственных средств, в том числе для кристаллизации, выделения, фракционирования и очистки лекарственных субстанций.
- Создание наноносителей как средств доставки лекарственных веществ с улучшенными параметрами эффективности и безопасности.

Наноносители для доставки лекарственных веществ. Анализ научных данных в области создания лекарственных препаратов с наноносителями лекарственных веществ свидетельствует о том, что более 80% всех исследований относятся к созданию липосом и полимерных наночастиц.

Липосомы, впервые обнаруженные Алеко Бангхемом в 1964 г., в настоящее время активно разрабатываются и применяются в технологии создания лекарственных средств благодаря своим уникальным свойствам, липосомы успешно сочетают способность заключать в капсулу из биологически совместимого материала и липофильные и гидрофильные активные молекулы с доставкой их в клетки и одновременной репарацией клеточных мембран. Первым лекарственным препаратом, одобренным для клинической практики еще в 1995 г., содержащим липосомальный доксорубин, стал Доксил. В настоящее время целый ряд липосомальных препаратов применяется в практической медицине: Abelcet (Enzon Pharmaceuticals Inc., USA) и AmBisome (Gilead Sciences Inc., USA) содержат амфотерицин В; Depocyt (Enzon Pharmaceuticals Inc., USA) содержит цитарабин; Epxal (BernaBiotech, Switzerland) — инактивированный вирус гепатита А; Inflexal V (BernaBiotech, Switzerland) — инак-

тивированный антиген вируса гриппа; и препараты доксорубицина: Myocet (Zeneus/Cephalon, Inc., USA), Caelyx ПЭГилированные липосомы Schering-Plough, USA и др.

Разновидность липосом — **наносомы**, представляющие собой фосфолипидные нанокапсулы. С помощью наносом возможна внутри-

клеточная доставка лекарственных средств, которые в традиционных лекарственных формах практически не могут преодолеть клеточный барьер. Биodeградация наносом в организме и высвобождение иммобилизованных в них лекарственных средств могут продолжаться долго, в результате наряду с внутриклеточной доставкой обеспечивается пролонгированное действие. Токсические свойства наносомальных лекарственных препаратов резко снижаются, в связи с чем становится возможным эффективное использование многих высокотоксичных препаратов.

Полимерные наносители. Причинами высокой популярности полимерных наносителей стали широкие возможности модификации их характеристик. Время пролонгирования с помощью этого класса наносителей варьирует от нескольких часов до нескольких месяцев и определяется природой и количеством полимера, его молекулярной массой, соотношениями компонентов и другими технологическими факторами. К настоящему времени исследуются полимерные наносители различной структуры: нанокapsулы (примерный диапазон размеров 100–300 нм), наночастицы (50–500 нм), полимерные мицеллы (10–100 нм), дендримеры (1–10 нм), наноконъюгаты (полимер-лекарственное вещество — от 1 до 15 нм), наносферы и др.

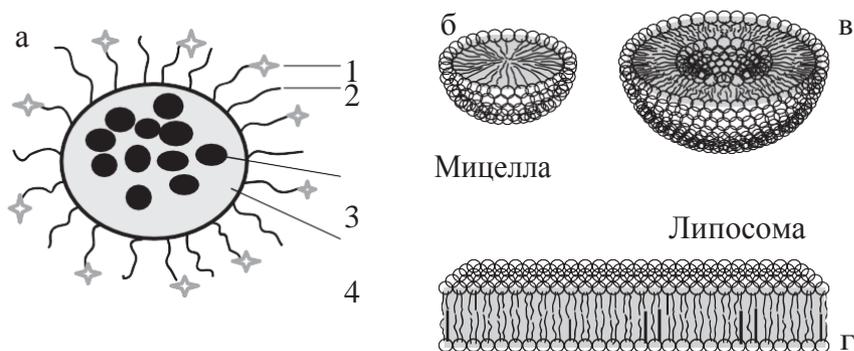
Наносферы — полимерные пористые матрицы. Лекарственное вещество может быть включено в структуру матрицы, а может быть адсорбировано или химически привито на ней. В нанокapsулах лекарственное вещество включено в ядро в виде раствора либо адсорбировано или химически привито на поверхности полимерной оболочки.

Попадая в кровь при внутривенном введении, наносители подвергаются опсонизации. На их поверхности происходит адсорбция белков плазмы.

Опсонизацию предотвращают путем модифицирования поверхности наносителей поверхностно-активными или другими веществами. Например, в результате адсорбции полиэтиленоксида на поверхности наночастиц создается защитный слой, препятствующий контакту с

белками. Опсонизированные наноносители подвергаются фагоцитозу и накапливаются в печени, селезенке, легких, лимфатических узлах, что может стать причиной создания лекарственных препаратов, нацеленных на лечение этих органов и тканей. Структура некоторых наносистем для доставки лекарственных веществ приведена на рис. 8.1.

Вспомогательные вещества. Для создания наноносителей изучаются различные полимеры, в том числе полиаминокислоты, модифи-



Фосфолипидный бислой

Рис. 8.1. Наносистемы доставки лекарств: а — полимерный носитель: 1 — молекулярный адрес; 2 — полимер для стерической защиты; 3 — лекарственное вещество; 4 — полимерная матрица; б — мицелла; в — липосома; г — фосфолипидный бислой

цированный поливиниловый спирт, полигидроксиэтилметакрилат, полицианоакрилат, а также пептиды, полисахариды, протеогликаны и др. Использование полимеров как структурных ингредиентов наноносителей влечет необходимость решения проблем токсичности, иммуногенности, неравномерного биораспределения. В связи с этим все большее значение приобретают биodeградируемые материалы, которые при попадании в физиологическую среду подвергаются деструкции в результате гидролитического разложения, ферментативного расщепления или жизнедеятельности микроорганизмов. Чаще всего для создания таких композиций используют биологически совместимую DL-полимолочную кислоту или сополимеры на ее основе (например, с гликолевой кислотой). Они деградируют по сложноэфирным связям до естественных продуктов метаболизма — молочной и гликолевой кислот. Скорость разложения сополимеров программируется вариациями молекулярной массы, соотношением мономеров, кристалличностью и другими параметрами и может составлять от нескольких недель до года и более. Это обеспечивает депо лекарственного вещества при подкожном или внутримышечном введении лекарственного препарата.

Полиэтиленгликоль, полилактид и сополимеры лактида/гликолида одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) для медицинского использования.

Важный рывок в обеспечении терапии ряда серьезных заболеваний обеспечила адресная доставка лекарственных средств. В качестве

молекулярных адресов — высокоспецифичных лигандов — применяются различные типы молекул: антитела, пептиды, аптамеры (небольшие молекулы нуклеиновых кислот, способных взаимодействовать с белками). Большие перспективы связывают с использованием в качестве лигандов малых молекул. Наиболее изучена фолиевая кислота, поскольку рецепторы к ней избыточно экспрессируются на раковых клетках.

Таким образом, нанофармация становится фундаментом создания нанолечарств, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Лабораторная работа 8.1. Получение полимерных наносфер

Задание

1. Получить суспензию полимерных наносфер.
2. Оценить размеры полученных наносфер с помощью дифракционных методов или другим адекватным методом.
3. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения наносфер.
4. Изложить достоинства и недостатки полимерных наноносителей. Дать сравнительную характеристику наноносителям различной природы и структуры.
5. Составить номенклатурные списки применяемых в практической медицине лекарственных препаратов на основе наносистем доставки.

Выполнение лабораторной работы

Наночастицы получают методом двойного эмульгирования с последующим испарением органического растворителя. Работу осуществляют в соответствии с рекомендациями табл. 8.1 и пунктами задания.

Анализ размеров наночастиц на лазерном дифрактометре. Для работы используется лазерный анализатор размеров частиц «Microtrac S3500» с диапазоном измерений от 0,02 до 3000 мкм или иной,

позволяющий определить частицы с размерами в указанном диапазоне.

Таблица 8.1. Получение суспензии наночастиц

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
Приготовление растворов			
приготовление раствора полимолочной кислоты	В колбе объемом 100 мл растворяют на магнитной мешалке при комнатной температуре 125 мг полимолочной кислоты в 25 мл ацетона	Полимолочная кислота, ацетон, Poloxamer 188, конические колбы на 100 и 200 мл с притертой пробкой, мерный цилиндр, магнитная мешалка	Прозрачность растворов. Осторожность работы с ацетоном (огнеопасно). Все емкости, содержащие ацетон, должны быть плотно закрыты. Работа выполняется под тягой
приготовление раствора ПАВ	В колбе объемом 200 мл растворяют на магнитной мешалке при комнатной температуре 125 мг Poloxamer 188 (сополимер этиленоксида с пропиленгликолем) в 50 мл воды очищенной		

Приготовление суспензии наночастиц	При перемешивании на магнитной мешалке (скорость 100 об./мин) в ацетонном растворе полимолочной кислоты диспергируют 5 мг индометацина. Полученную дисперсию приливают при перемешивании в водный раствор Ролохамег 188. Оставляют при перемешивании на 2 ч	Магнитная мешалка	Образование опалесценции в колбе с раствором ПАВ
Определение размеров наночастиц	Средний диаметр наночастиц измеряют на лазерном дифрактометре	Лазерный анализатор размеров частиц Microtrac S3500	Размер частиц около 200 нм

Примечание. ПАВ — поверхностно-активные вещества.

Лабораторная работа 8.2. Получение липосом

Задание

1. Получить липосомы с токоферола ацетатом.
2. Оценить размеры липосом с помощью наносайзера или иного прибора, позволяющего определение частиц нанометрового диапазона.
3. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения липосом.
4. Изложить достоинства и недостатки липосомальных лекарственных средств. Дать сравнительную характеристику наноносителям различной природы и структуры.

Выполнение лабораторной работы

Работу осуществляют в соответствии с рекомендациями (см. табл. 8.1) и пунктами задания.

Малые однослойные липосомы получают гидратацией липидной пленки, образующейся после упаривания в вакууме хлороформных растворов липидов (яичный фосфатидилхолин, холестерин Lipoid GmbH, Германия; SIGMA, Германия) и субстанции витамина смесью этилового спирта и воды. Полученную дисперсию экструдировать через мембранные фильтры.

Таблица 8.2. Получение липосомального витамина Е

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
<p>Получение липосомальной дисперсии</p> <p>получение и гидратация липидной пленки</p>	<p>Хлороформный раствор липидов (яичный фосфатидилхолин/холестерин 7/3) и токоферола ацетата (0,01% от массы липидов) упаривают в роторном вакуумном испарителе. Полученную пленку гидратируют смесью этилового спирта и воды 1:1</p>	<p>Токоферола ацетат, яичный фосфатидилхолин, холестерин, хлороформ, весы аналитические, испаритель роторный, ультра- звуковая ванна</p>	<p>Температура водяной бани 45±2 °С, глубина разрежения около 0,7 бар, скорость вращения колбы около 100 об./мин</p>
<p>экструзия дисперсии через мембранные фильтры</p>	<p>Целесообразно проведение 3–5 циклов экструзии</p>	<p>Экструдер Lipex™ Thermobarrel Extruder (Lipex Biomembranes, Inc., Канада) или иной подходящий, мембранные фильтры с размером пор 0,1; 0,2 и 0,4 мкм</p>	

<p>Определение размера липосом</p>	<p>Анализ среднего диаметра липосом и оценку их распределения по размерам проводят методом корреляционной спектроскопии светорассеяния с мощностью прибора наносайзера и дзета-сайзера</p>	<p>Наносайзер Nicomp 380 <i>Submicron Particle Sizer (Particle Sizing Systems, США)</i> или иной подходящий</p>	
<p>Определение рН липосомальной дис-персии</p>	<p>Значение рН в липосомальной дис-персии определяют потенциметрически</p>	<p>Потенциометр</p>	

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ПРОМЫШЛЕННОЙ

ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ

Выберите один правильный вариант ответа.

1. Суммарными галеновыми фитопрепаратами являются:
 - 1) экстракты, настойки, соки, максимально очищенные препараты, комбинированные препараты;
 - 2) настойки, соки, масла, экстракты, настои, отвары;
 - 3) экстракты, настойки, соки, максимально очищенные препараты, липофильные извлечения из растительного сырья;
 - 4) экстракты, настойки, соки, максимально очищенные препараты, комбинированные препараты, настои, отвары;
 - 5) экстракты, настойки, соки, препараты индивидуальных веществ, эфирные масла, отвары.
2. К какой группе фитопрепаратов относятся соки?
 - 1) максимально очищенные препараты;
 - 2) суммарные препараты;
 - 3) препараты индивидуальных веществ;
 - 4) комбинированные препараты;
 - 5) органопрепараты.
3. Молекулярная диффузия — это:
 - 1) процесс, обусловленный хаотическим, беспорядочным движением молекул, граничащих друг с другом и находящихся в макроскопическом покое;
 - 2) удерживание части экстрагента в шроте;
 - 3) перенос вещества в виде небольших объемов раствора;
 - 4) полнота и скорость экстрагирования действующих веществ из растительного лекарственного сырья;

5) десорбция клеточного содержимого и вымывание из клеток.

4. Конвективная диффузия возникает:
- А) при перемешивании мешалками;
 - Б) при циркуляции экстрагента;
 - В) при разнице плотностей экстрагента и раствора;
 - Г) при воздействии тока высокой и низкой частоты;
 - Д) при обработке ультразвуком.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) А, Б, Г, Д;
 - 4) Б, В, Д;
 - 5) В, Г, Д.
5. Движущей силой процесса экстракции является:
- 1) теплообмен между сырьем и экстрагентом;
 - 2) разница концентраций между сырьем и экстрагентом;
 - 3) массообмен между сырьем и экстрагентом;
 - 4) разница вязкостей;
 - 5) толщина диффузионного слоя.
6. Коэффициент молекулярной диффузии прямо пропорционален:
- 1) температуре;
 - 2) вязкости;
 - 3) радиусу диффундирующих частиц;
 - 4) разнице концентраций;
 - 5) времени.
7. Высушенное лекарственное растительное сырье характеризуется:
- А) внутренняя часть клетки заполнена воздухом;
 - Б) клеточная стенка и мембраны имеют свойства пористых перегородок;
 - В) клеточный сок представляет собой сухой остаток;
 - Г) действующие вещества находятся внутри клетки в виде раствора;
 - Д) клетки лекарственного растительного сырья находятся в состоянии тургора.

Варианты ответа:

- 1) все перечисленное верно;
- 2) А, Б, В;
- 3) А, Б, Г, Д;
- 4) Б, В, Д;
- 5) В, Г, Д.

8. Выберите правильную последовательность стадий экстракции высушенного лекарственного сырья:
 - 1) массопередача, смачивание сырья и проникновение экстрагента в сырье; растворение и десорбция веществ внутри клетки, образование первичного сока;
 - 2) образование первичного сока, смачивание сырья и проникновение экстрагента в сырье; растворение и десорбция веществ внутри клетки, массопередача;
 - 3) смачивание сырья и проникновение экстрагента в сырье; растворение и десорбция веществ внутри клетки, образование первичного сока; массопередача;
 - 4) диффузия веществ через ламинарный слой, растворение и десорбция веществ внутри клетки, образование первичного сока; массопередача;
 - 5) смачивание сырья и проникновение экстрагента в сырье; растворение и десорбция веществ внутри клетки, массопередача, молекулярная диффузия.
9. Укажите метод получения настоек:
 - 1) циркуляционная экстракция;
 - 2) противоточная экстракция;
 - 3) реперколяция;
 - 4) дробная мацерация;
 - 5) CO_2 -экстракция.
10. Настойки — это:
 - 1) концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья порошкообразной консистенции с содержанием влаги не выше 5%;
 - 2) спиртоводные концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, 1 или 2 объемные части которых получают из 1 части по массе высушенного растительного сырья;
 - 3) прозрачные, окрашенные жидкие спиртоводные извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагрева-

ния и удаления экстрагента;

- 4) сгущенные извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащие до 15–25% влаги и по консистенции представляющие густую, малоподвижную массу;
- 5) концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, предназначенные для получения настоев и отваров.

11. Укажите последовательность стадий технологической схемы производства настоек:
 - 1) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, рекуперация, очистка извлечения, упаковка и маркировка;
 - 2) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, рекуперация, очистка извлечения, выпаривание, упаковка и маркировка;
 - 3) подготовка производства, подготовка сырья, приготовление высокоселективного экстрагента, экстракция, очистка извлечения, упаковка и маркировка;
 - 4) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, рекуперация, экстракция, очистка извлечения, упаковка и маркировка;
 - 5) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, циркуляционная экстракция, рекуперация, очистка извлечения, сушка, упаковка и маркировка.
12. Укажите условия хранения настоек:
 - 1) особых требований к хранению нет;
 - 2) при температуре 10–12 °С, в защищенном от света месте;
 - 3) при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте;
 - 4) при температуре 5–8 °С, в защищенном от света месте;
 - 5) при температуре не выше 15–20 °С, в защищенном от света месте.
13. Методы очистки настоек:
 - 1) отстаивание при температуре 8–10 °С, фильтрование;
 - 2) кипячение с последующим фильтрованием;
 - 3) кипячение с последующим добавлением адсорбентов, фильтрование;
 - 4) добавление концентрированного этанола, фильтрование;
 - 5) фракционное осаждение, адсорбция, ионообменная хроматография.
14. Метод перколяции заключается:
 - 1) в настаивании в мацерационном баке необходимого для полу-

- чения настойки количества материала с прописанным объемом экстрагента при комнатной температуре в течение 7 сут;
- 2) делении экстрагента на несколько частей (3–4 части) и последовательном настаивании сырья с каждой частью экстрагента;
 - 3) пропускании через сырье непрерывного потока экстрагента;

- 4) многократном экстрагировании растительного сырья одной и той же порцией летучего экстрагента;
 - 5) делении на части сырья, каждую последующую порцию сырья экстрагируют (перколируют) вытяжкой, полученной из предыдущей.
15. Рассчитайте количество экстрагента для получения 500 л настойки валерианы, если $K_{расх} = 1,5$:
- 1) 600 л 96%этанола;
 - 2) 800 л 90%этанола;
 - 3) 500 л 70%этанола;
 - 4) 650 л 70%этанола;
 - 5) 350 л 70%этанола.
16. Какое количество травы ландыша необходимо взять для получения 350 л настойки?
- 1) 70 кг;
 - 2) 35 кг;
 - 3) 50 кг;
 - 4) 100 кг;
 - 5) 75 кг.
17. Рекуперацию этанола из отработанного сырья на производстве проводят методом:
- 1) ректификации;
 - 2) перегонки с водяным паром;
 - 3) дистилляции;
 - 4) ионообменной хроматографии;
 - 5) конденсации.
18. Содержание этанола в настойках в соответствии с ГФ РФ XII определяют методами:
- А) газовой хроматографии;
 - Б) высокожидкостной хроматографии; В) дистилляции по плотности отгона; Г) ионообменной хроматографии;
 - Д) перегонки с водяным паром.

Варианты ответа:

- 1) все перечисленное верно;
- 2) А, Б, В;
- 3) А, В;
- 4) Б, В;
- 5) В, Г, Д.

19. Какое количество травы пустырника необходимо взять для получения 250 л настойки?
 - 1) 45 кг;
 - 2) 35 кг;
 - 3) 50 кг;
 - 4) 25 кг;
 - 5) 75 кг.
20. Назовите метод получения жидких экстрактов:
 - 1) циркуляционная экстракция;
 - 2) противоточная экстракция;
 - 3) мацерация;
 - 4) дробная мацерация;
 - 5) СО₂-экстракция.
21. Какое количество корней с корневищами валерианы необходимо взять для получения 250 л жидкого экстракта: 1)
 - 1) 250 кг;
 - 2) 200 кг;
 - 3) 50 кг;
 - 4) 500 кг;
 - 5) 125 кг.
22. Укажите последовательность стадий технологической схемы производства сухих экстрактов:
 - 1) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, рекуперация, очистка извлечения, упаковка и маркировка;
 - 2) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, рекуперация, очистка извлечения, выпаривание, сушка, упаковка и маркировка;
 - 3) подготовка производства, подготовка сырья, приготовление высокоселективного экстрагента, экстракция, очистка извлечения, упаковка и маркировка;
 - 4) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, рекуперация, экстракция, очистка извлечения, выпаривание, упаковка и маркировка;
 - 5) подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента,

циркуляционная экстракция, рекуперация, очистка извлечения, сушка, упаковка и маркировка.

23. Качество сухих экстрактов оценивают по показателям:

- 1) экстрактивные вещества, плотность, содержание спирта, тяжелые металлы, микробиологическая чистота;

- 2) сухой остаток, плотность, содержание спирта, тяжелые металлы, микробиологическая чистота;
 - 3) содержание влаги, тяжелые металлы, насыпная масса, микробиологическая чистота;
 - 4) содержание влаги, тяжелые металлы, количество действующих веществ, микробиологическая чистота;
 - 5) содержание влаги, сыпучесть, количество действующих веществ, микробиологическая чистота.
24. Методы очистки водных извлечений в технологии получения сухих и густых экстрактов:
- А) отстаивание при температуре 8–10 °С, фильтрование; Б) кипячение с последующим фильтрованием;
 - В) кипячение с последующим добавлением адсорбентов, фильтрование;
 - Г) добавление концентрированного этанола, фильтрование;
 - Д) фракционное осаждение, адсорбция, ионообменная хроматография.
- Варианты ответа:
- 1) все верно;
 - 2) Б, В, Г;
 - 3) А, Б, В;
 - 4) В, Г, Д;
 - 5) А, В, Д.
25. Экстрагенты для получения сухих экстрактов:
- 1) этанол, вода;
 - 2) легколетучие растворители;
 - 3) масла;
 - 4) сжиженные и сжатые газы;
 - 5) комплексные растворители.
26. Укажите методы интенсификации процесса экстракции: А) вихревая экстракция (турбоэкстракция); Б) экстрагирование с использованием роторно-пульсационных аппаратов;

- В) ультразвуковая экстракция;
- Г) экстрагирование с помощью электрических разрядов высокой или ультравысокой частоты;
- Д) обработка сырья электрическим током низкой и высокой частоты.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
 - 2) Б, В, Г;
 - 3) А, Б, В;
 - 4) В, Г, Д;
 - 5) А, В, Д.
27. Укажите метод интенсификации процесса экстракции, основанный на интенсивном перемешивании и одновременном измельчении сырья в среде экстрагента:
- 1) вихревая экстракция;
 - 2) ультразвуковая экстракция;
 - 3) экстрагирование с помощью электрических разрядов высокой или ультравысокой частоты;
 - 4) обработка сырья электрическим током низкой и высокой частоты;
 - 5) электродиализ.
28. Метод получения густых экстрактов:
- 1) циркуляционная экстракция;
 - 2) бисмацерация;
 - 3) мацерация;
 - 4) дробная мацерация;
 - 5) СО₂-экстракция.
29. Свежее лекарственное растительное сырье характеризуют следующие утверждения:
- А) мембраны клетки ограничивают поступление экстрагента внутрь;
 - Б) клеточная стенка и мембраны имеют свойства пористых перегородок;
 - В) клеточный сок представляет собой сухой остаток;
 - Г) действующие вещества находятся внутри клетки в виде раствора;
 - Д) клетки лекарственного растительного сырья находятся в состоянии тургора.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, В;
- 3) А, Б, Г, Д;
- 4) Б, В, Д;
- 5) А, Г, Д.

30. Укажите особенности экстракции свежего лекарственного растительного сырья:
 - 1) используют высокоселективные экстрагенты и высокопроизводительные методы экстракции;
 - 2) широко используют методы интенсификации процесса экстракции;
 - 3) проводят экстракцию при температуре 50–60 °С;
 - 4) клеточная стенка и мембраны имеют свойства пористых перегородок, экстрагент свободно проникает внутрь;
 - 5) мембраны клетки ограничивают поступление экстрагента внутрь, для эффективного процесса экстракции требуется разрушение клеточных мембран.
31. Укажите последовательность стадий технологической схемы производства жидкого экстракта листьев алоэ:
 - 1) измельчение, биостимуляция, экстракция, очистка, изотонирование, кипячение, фильтрование, ампулирование, стерилизация, упаковка;
 - 2) биостимуляция, измельчение, экстракция, очистка, изотонирование, кипячение, фильтрование, ампулирование, стерилизация, упаковка;
 - 3) биостимуляция, измельчение, экстракция, очистка, кипячение, фильтрование, ампулирование, изотонирование, стерилизация, упаковка;
 - 4) измельчение, экстракция, биостимуляция, очистка, изотонирование, кипячение, фильтрование, стерилизация, ампулирование, упаковка;
 - 5) измельчение, экстракция, биостимуляция, очистка, изотонирование, стабилизация, стерилизация, ампулирование, упаковка.
32. Какой препарат считают биогенным стимулятором:
 - 1) экстракт листьев алоэ;
 - 2) настойка календулы;
 - 3) сок желтушника;
 - 4) аллисат;

- 5) отвар ромашки.
33. Укажите последовательность стадий технологической схемы производства соков:
- 1) измельчение, консервирование, прессование, очистка, стабилизация, упаковка;
 - 2) измельчение, прессование, очистка, консервирование, стабилизация, упаковка;

- 3) измельчение, экстракция, очистка, консервирование, стабилизация, упаковка;
 - 4) измельчение, прессование, фильтрование, консервирование, центрифугирование, упаковка;
 - 5) измельчение, экстракция, консервирование, очистка, стабилизация, упаковка.
34. Экстрагенты для получения масляных экстрактов и масел:
- 1) этанол, масла, органические растворители;
 - 2) вода, этанол, сжиженные газы;
 - 3) масла, органические растворители, сжиженные и сжатые газы;
 - 4) органические растворители, этанол, сжиженные и сжатые газы;
 - 5) масла, органические растворители, этанол.
35. Какой метод экстракции используют для получения растительных масел или масляных экстрактов:
- 1) мацерация при нагревании;
 - 2) перколяция;
 - 3) циркуляционная экстракция;
 - 4) мацерация с циркуляцией экстрагента;
 - 5) реперколяция.
36. Метод циркуляционной экстракции проводят:
- 1) в батарее перколяторов;
 - 2) дисковом экстракторе;
 - 3) пружинно-лопастном экстракторе;
 - 4) аппарате Сокслета;
 - 5) ректификационной установке.
37. Преимуществом метода циркуляционной экстракции считают:
- 1) возможность получения извлечения из растительного сырья с термолабильными действующими веществами;
 - 2) простота регенерации и низкая токсичность экстрагента;
 - 3) возможность полного выделения биологически активных веществ (БАВ) за счет многократной экстракции одной порции сырья одной порцией экстрагента;
 - 4) простота метода;
 - 5) отсутствие остатков растворителя в продуктах экстракции.

38. Методом CO₂-экстракции получают:
- 1) настойки;
 - 2) сухие и густые экстракты;
 - 3) соки;

- 4) максимально очищенные препараты и препараты индивидуальных веществ;
 - 5) масла, масляные экстракты, эфирные масла.
39. Преимуществом метода экстракции сжиженными и сжатыми газами:
- А) возможность получения извлечения из растительного сырья с термолабильными действующими веществами;
 - Б) необходимость работы при высоком давлении;
 - В) легкость разделения биологически активных веществ и экстрагента после экстрагирования;
 - Г) простота метода;
 - Д) высокий коэффициент диффузии растворителя, низкая вязкость.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) А, Б, Г;
 - 4) Б, В, Д;
 - 5) А, В, Д.
40. Назовите экстрагенты, применяемые при экстракции сжиженными и сжатыми газами:
- 1) вода, хлороформная вода, аммиачная вода;
 - 2) водно-спиртовые растворы;
 - 3) хлороформ, хлористый метилен, дихлорэтан;
 - 4) азот, углекислый газ, кислород;
 - 5) диоксид углерода, фреоны, аммиак.
41. Укажите отличия максимально очищенных препаратов от суммарных:
- А) содержат нативные биологически активные вещества;
 - Б) содержат сумму действующих веществ;
 - В) стандартизируются по действующим веществам;
 - Г) получают инъекционные лекарственные формы;
 - Д) максимально очищены от балластных веществ.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, В;
- 3) В, Г, Д;
- 4) Б, В, Д;
- 5) А, Б, В, Д.

42. Методы очистки максимально очищенных препаратов:
- 1) отстаивание на холоде, фильтрование;
 - 2) кипячение с адсорбентами, спиртоочистка, фильтрование;
 - 3) электрофорез, электродиализ, перекристаллизация, тонкослойная хроматография;
 - 4) адсорбция, фракционное осаждение, ионообменная хроматография, жидкость-жидкостная экстракция;
 - 5) гель-фильтрация, адсорбция, фракционирование.
43. Укажите последовательность стадий технологической схемы производства адонизида:
- 1) подготовка сырья, приготовление экстрагента, циркуляционная экстракция, очистка сменой растворителя, удаление остатков хлороформа, очистка адсорбцией на AlO_3 , стабилизация, упаковка;
 - 2) подготовка сырья, приготовление экстрагента, циркуляционная экстракция, стабилизация, очистка сменой растворителя, удаление остатков хлороформа, очистка адсорбцией на AlO_3 , упаковка;
 - 3) подготовка сырья, приготовление экстрагента, противоточная экстракция, очистка сменой растворителя, удаление остатков хлороформа, спиртоочистка, стабилизация, упаковка;
 - 4) подготовка сырья, приготовление экстрагента, циркуляционная экстракция, удаление органического растворителя, очистка адсорбцией на AlO_3 , фильтрование, упаковка;
 - 5) приготовление экстрагента, экстракция, рекуперация, очистка высаливанием, удаление остатков хлороформа, очистка адсорбцией на AlO_3 , стабилизация, упаковка.
44. Перечислите недостатки воды очищенной как экстрагента: А) обладает высокой полярностью; Б) огне- и взрывоопасна; В) вызывает гидролиз ряда биологически активных веществ; Г) подвержена микробной контаминации; Д) фармакологически не индифферентна. Варианты ответа:
- 1) все верно;

2) А, Б, В;

3) В, Г;

4) А, Г, Д;

5) Б, Г, Д.

45. Укажите последовательность технологических этапов получения препаратов индивидуальных веществ:
- 1) санитарная подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, получение технического продукта, глубокая очистка технического продукта, разделение суммы биологически активных веществ (БАВ), получение лекарственной формы;
 - 2) санитарная подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, очистка извлечения, получение технического продукта, глубокая очистка технического продукта, получение лекарственной формы;
 - 3) санитарная подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, очистка извлечения, получение технического продукта, глубокая очистка технического продукта, разделение суммы БАВ, получение лекарственной формы;
 - 4) санитарная подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, очистка извлечения, сушка, разделение суммы БАВ, получение лекарственной формы;
 - 5) санитарная подготовка производства, подготовка сырья и экстрагента, экстракция, очистка извлечения, выпаривание, сушка, получение лекарственной формы.

Ответы

Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отв ет
1	2	16	2	31	1
2	2	17	2	32	1
3	1	18	3	33	2
4	1	19	3	34	3
5	2	20	2	35	1
6	1	21	1	36	4
7	2	22	2	37	3
8	3	23	4	38	5
9	4	24	2	39	5
10	3	25	1	40	5
11	1	26	1	41	3

12	2	27	1	42	4
13	1	28	2	43	1
14	3	29	5	44	4
15	4	30	5	45	3

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ. СМЕШИВАНИЕ

Выберите один правильный вариант ответа.

1. Для уменьшения бесполезной работы используют правило:
 - 1) не дробить ничего лишнего;
 - 2) измельчать все без остатка;
 - 3) дробить отдельными группами;
 - 4) дробить все одновременно;
 - 5) дробить последовательно.
2. К машинам изрезающего действия относятся:
 - 1) траво- и корнерезки;
 - 2) валки, бегуны;
 - 3) дезинтегратор, эксцельсиор;
 - 4) шаровая и стержневая мельницы;
 - 5) шаровая мельница.
3. К машинам ударно-центробежного действия относятся:
 - 1) валки, бегуны;
 - 2) дезинтегратор, шаровая и молотковая мельницы;
 - 3) эксцельсиор, коллоидная мельница;
 - 4) шаровая и стержневая мельницы;
 - 5) струйная мельница.
4. К машинам истирающего и раздавливающего действия относятся:
 - 1) молотковая мельница, вибромельница;
 - 2) эксцельсиор, валковая дробилка;
 - 3) жерновая мельница;
 - 4) молотковая мельница, дезинтегратор;
 - 5) струйный измельчитель.
5. Для среднего и мелкого измельчения используют:
 - 1) молотковая мельница, вибромельница;
 - 2) траво- и корнерезки;
 - 3) дезинтегратор, валки;
 - 4) стержневая мельница;
 - 5) вертикальная шаровая мельница.
6. Для коллоидного измельчения используют:
 - 1) фрикционную, вибрационную, струйную мельницы;

- 2) мельницу Перплекс, молотковую мельницу;
- 3) валки, жерновую мельницу;
- 4) магнестриктор, десмембратор;
- 5) траво- и корнерезки.

7. Для измельчения растительного сырья используют:
 - 1) магнитостриктор, десмембратор;
 - 2) валки, дезинтегратор, траво- и корнерезки;
 - 3) молотковая мельница, вибромельница;
 - 4) эксцельсиор, валковая дробилка;
 - 5) шаровую, коллоидную мельницы.
8. Для диспергирования в жидких и вязких средах используют:
 - 1) дезинтегратор, эксцельсиор, валки;
 - 2) бегуны, молотковую мельницу;
 - 3) коллоидную, жерновую мельницы;
 - 4) шаровая и стержневая мельницы;
 - 5) траво- и корнерезки.
9. Конструкция вибрационной мельницы предусматривает наличие:
 - 1) барабана, заполненного на 25% шарами;
 - 2) барабана, заполненного на 85% шарами, и вала с дебалансом;
 - 3) сита в нижней части для уменьшения бесполезной работы;
 - 4) ротора и статора с пальцами;
 - 5) воздушного сепаратора.
10. Конструкция дезинтегратора предусматривает наличие:
 - 1) барабана, заполненного на 25% шарами;
 - 2) барабана, заполненного на 85% шарами, и вала с дебалансом;
 - 3) сита в нижней части для уменьшения бесполезной работы;
 - 4) ротора и статора с пальцами;
 - 5) воздушного сепаратора.
11. Конструкция шаровой мельницы предусматривает наличие:
 - 1) барабана, заполненного на 25% шарами;
 - 2) барабана, заполненного на 85% шарами, и вала с дебалансом;
 - 3) сита в нижней части для уменьшения бесполезной работы;
 - 4) ротора и статора с пальцами;
 - 5) воздушного сепаратора.
12. Струйные мельницы характеризуются:
 - 1) измельчают до 1 мкм и менее сухим и мокрым способом;
 - 2) измельчают до 10 мкм и менее, большинство имеет барабан и

мельющие шары;

- 3) измельчают до 1 мкм и менее в потоке воздуха или инертного газа;
- 4) измельчают хорошо высушенное растительное сырье с помощью ротора или статора;
- 5) измельчают сухим и мокрым способом с помощью ротора или статора.

13. Характеристики коллоидных мельниц:
 - 1) измельчают до 1 мкм и менее сухим и мокрым способом;
 - 2) измельчают до 10 мкм и менее, большинство имеет барабан и мелющие шары;
 - 3) измельчают до 1 мкм и менее в потоке воздуха или инертного газа;
 - 4) измельчают хорошо высушенное растительное сырье с помощью ротора или статора;
 - 5) измельчают до 10 мкм и менее, имеет ножи.
14. Типы сеток сит:
 - 1) плетеные, штампованные, колосниковые;
 - 2) прессованные, чугунные, капроновые;
 - 3) капроновые, плетеные, чугунные;
 - 4) колосниковые, прессованные, штампованные;
 - 5) металлические, тканевые, плетеные.
15. Для ситовой классификации мелкого кристаллического материала используют сита:
 - 1) штампованные;
 - 2) плетеные;
 - 3) прессованные;
 - 4) капроновые;
 - 5) колосниковые.
16. На производительность просеивания влияют:
 - 1) влажность, толщина слоя, ультрамагнитные явления;
 - 2) размеры частиц, толщина слоя, турбулентность;
 - 3) влажность, толщина слоя, скорость движения и длина пути материала;
 - 4) размеры частиц, скорость движения и длина пути материала;
 - 5) трибоэлектрические и ультрамагнитные явления.
17. К вибрационным ситам относятся:
 - 1) бурат, трясунок, электромагнитное сито;
 - 2) цилиндрическое, барабанное, инерционное сита;
 - 3) барабанное, электромагнитное сита;
 - 4) инерционное, гиравационное, электромагнитное сита;

5) барабанное, качающееся сита.

18. Конструкция электромагнитного сита предусматривает наличие:

1) магнитного якоря, пружины, электрической сети;

2) электрической сети и дебаланса;

- 3) дебаланса;
 - 4) эксцентрика;
 - 5) эксцентрика и электрической сети.
19. Смешивание сыпучих материалов производят в смесителях:
- 1) центробежном, с псевдооживленным слоем, с вращающимся корпусом;
 - 2) с сигмообразными лопастями, шнековым;
 - 3) с магнитостриктором;
 - 4) «Перплекс»;
 - 5) пневматическом, лопастном.
20. Для пневматической классификации измельченного материала используют:
- 1) гидроциклон;
 - 2) спиральный классификатор;
 - 3) центробежный пылеуловитель;
 - 4) воздушный сепаратор;
 - 5) набор сит.

РЕКТИФИКАЦИЯ

21. Ректификация — это:
- А) полная рекуперация;
 - Б) процесс разделения двух неограниченно смешивающихся жидкостей с различными температурами кипения на чистые индивидуальные компоненты или на азеотропную смесь и один из компонентов;
 - В) многократно повторяющиеся процессы испарения и дробной конденсации образующихся паров неограниченно смешивающихся друг с другом жидкостей в сочетании с дефлегмацией;
 - Г) многократная перегонка;
 - Д) многократно повторяющиеся процессы тепло- и массообмена между жидкой и паровой фазами.
- Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, Г;
- 3) А, Б, Д;
- 4) А, В, Д;
- 5) А, В, Д.

22. Перечислите узлы ректификационной установки:
- 1) перегонный куб, ректификационная колонна, конденсатор, сборник;
 - 2) перегонный куб, ректификационная колонна, дефлегматор, конденсатор, сборник;
 - 3) перегонный куб, ректификационная колонна, дефлегматор, сборник;
 - 4) перегонный куб, ректификационная колонна, аппарат Сокслета, конденсатор, сборник;
 - 5) экстрактор, ректификационная колонна, дефлегматор, конденсатор, сборник.
23. Какую функцию выполняет дефлегматор в ректификационной установке?
- 1) конденсация паров этанола;
 - 2) частичная конденсация паров этанола и возвращение образовавшейся флегмы в перегонный куб;
 - 3) полная конденсация паров этанола и возвращение образовавшегося конденсата в нижнюю часть ректификационной колонны;
 - 4) полная или частичная конденсация паров этанола и возвращение образовавшейся флегмы в верхнюю часть ректификационной колонны;
 - 5) получение паров этанола.
24. Какие процессы происходят в ректификационной колонне?
- 1) экстракция;
 - 2) теплообмен;
 - 3) рекуперация;
 - 4) конденсация;
 - 5) массообмен и теплообмен.
25. Типы ректификационных колонн:
- А) насадочные;
 - Б) барботажные;
 - В) сетчатые;
 - Г) колпачковые;
 - Д) циркуляционные.

Варианты ответа:

1) все верно;

2) А, Б, Г;

3) А, Б, Д;

- 4) А, Б, В, Г;
5) А, В, Д.
26. Назначение насадочных тел в ректификационных колоннах:
- А) создание большей поверхности фазового контакта между паром и флегмой;
Б) увеличение массообмена;
В) увеличение теплообмена;
Г) ускорение конденсации;
Д) уменьшение температуры в системе.
- Варианты ответа:
- 1) все;
2) А, Б, В;
3) А, Б, Д;
4) А, Б, В, Г;
5) А, В, Д.
27. Флегма — это:
- 1) сконденсированные пары, поступающие в перегонный куб;
2) конденсат из сборника, поступающий в верхнюю часть ректификационной колонны;
3) сконденсированные в дефлегматоре пары, поступающие в верхнюю часть ректификационной колонны;
4) абсолютный этанол, поступающий в верхнюю часть ректификационной колонны;
5) вода очищенная, поступающая в верхнюю часть ректификационной колонны.
28. Способы получения абсолютного этанола:
- А) перегонка спирта ректифицированного при пониженном давлении;
Б) перегонка спирта ректифицированного над активированным углем;
В) перегонка спирта ректифицированного в присутствии бензола;
Г) обезвоживание с помощью водоотнимающих средств — калий металлический, меди сульфат безводный и др.;
Д) повторная перегонка спирта ректифицированного.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, В;
- 3) А, В, Г;
- 4) А, Б, В, Г;
- 5) А, В, Д.

29. Дайте характеристику спирту ректификованному:

- 1) 96,0–96,4%, температура кипения — 78,1 °С, плотность 0,8025;
- 2) 94,0–95,0%, температура кипения — 75,5 °С, плотность 0,8005;
- 3) 95,0%, температура кипения — 78,12 °С, плотность 0,8025;
- 4) 92,0–93,4%, температура кипения — 48,2 °С, плотность 0,8025;
- 5) 98,0–99,0%, температура кипения — 68,12 °С, плотность 0,5033.

Ответы

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
1	1	11	1	21	1
2	1	12	3	22	2
3	2	13	1	23	4
4	3	14	1	24	5
5	2	15	2	25	4
6	1	16	3	26	2
7	2	17	4	27	3
8	3	18	1	28	3
9	2	19	1	29	1
10	4	20	4	—	—

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Выберите один правильный вариант ответа.

1. Содержание наполнителей в готовой лекарственной форме:
 - 1) до 50% от массы лекарственной формы;
 - 2) не более 3%;
 - 3) примерно 2–5%;
 - 4) не нормируется;
 - 5) не более 20%.
2. Выберите верное(ые) утверждение(я):
 - А) хорошими технологическими свойствами обладают порошки с частицами анизодиаметрической формы;
 - Б) к анизодиаметрическим частицами относятся кубические, шаровидные, многогранники;

- В) порошки с частицами изодиаметрической формы, как правило, могут быть пригодны для прямого прессования;
- Г) у частиц изодиаметрической формы значения радиусов во всех направлениях близки.

Варианты ответа:

- 1) А, Б, В;
 - 2) А, Б;
 - 3) В, Г;
 - 4) В;
 - 5) А, В.
3. К показателям качества таблеточной массы относятся:
- А) сыпучесть;
 - Б) фракционный состав;
 - В) прочность на истирание;
 - Г) угол естественного откоса;
 - Д) распадаемость;
 - Е) насыпная плотность.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В, Г, Е;
 - 3) А, Б, Г, Е;
 - 4) Б, В, Г, Д, Е;
 - 5) А, Б, Д, Е.
4. Для определения сыпучести проводят определение:
- А) гранулометрического состава;
 - Б) угла естественного откоса;
 - В) скорости высыпания из воронки;
 - Г) сегрегации.

Варианты ответа:

- 1) Б, В;
 - 2) В, Г;
 - 3) В;
 - 4) все верно;
 - 5) Б, Г.
5. Гранулометрический состав таблеточной массы влияет на качественные характеристики таблеток:
- А) распадаемость;

- Б) влажность;
- В) однородность дозирования;
- Г) внешний вид;
- Д) механическая прочность.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Г, Д;

- 3) А, В, Г, Д;
 - 4) Б, Г, Д;
 - 5) В, Г, Д.
6. В зависимости от механизмов гранулообразования методы гранулирования классифицируются как:
- 1) агломерация, диспергирование в потоке теплоносителя или кристаллизация, прессование, окатывание;
 - 2) прямое и не прямое прессование;
 - 3) влажное и сухое гранулирование;
 - 4) экструзия, брикетирование и компактирование;
 - 5) распыление, продавливание, окатывание.
7. Можно проводить как с применением жидкого связующего вещества, так и сухого:
- 1) экструзию;
 - 2) гранулирование в центробежном грануляторе-смесителе;
 - 3) гранулирование в аппарате с псевдоожиженным слоем;
 - 4) распыление;
 - 5) окатывание.
8. Характеристика таблетирования на таблеточном прессе эксцентрикового типа:
- А) прессование осуществляется давлением с двух сторон;
Б) небольшая производительность;
В) возможно «запрессовывание» воздуха в таблетке; Г) отсутствует стадия подпрессовки.
- Варианты ответа:
- 1) все верно;
 - 2) А, Б, Г;
 - 3) Б, В, Г;
 - 4) В, Г;
 - 5) А, В, Г.
9. Характеристика таблетирования на ротационном таблеточном прессе:
- А) прессование осуществляется давлением верхнего пуансона;
Б) прессование осуществляется постепенным нарастанием давле-

ния с двух сторон;
В) таблетки при хранении могут расслаиваться и крошиться; Г)
имеет от 1 до 110 станций прессования.

Варианты ответа:

- 1) А, В, Г;
- 2) Б, В, Г;

- 3) А, В;
 - 4) Б, Г;
 - 5) А, Г.
10. В зависимости от технологии нанесения различают покрытия: А) дражированные;
Б) кишечнорастворимые;
В) пленочные;
Г) прессованные;
Д) желудочнорастворимые.
Варианты ответа:
- 1) все верно;
 - 2) А, В, Г;
 - 3) Б, Д;
 - 4) В, Г, Д;
 - 5) А, Б, Г.
11. Нанесение пленочных покрытий осуществляется:
- А) в обдуваторе;
 - Б) коаторе;
 - В) таблеточном прессе;
 - Г) аппарате с псевдооживленным слоем;
 - Д) вертикальном грануляторе-смесителе.
- Варианты ответа:
- 1) А;
 - 2) Б, В;
 - 3) А, Б, Г;
 - 4) Г, Д;
 - 5) В.
12. Характеристика пленочных покрытий:
- 1) нанесение надписей на оболочку невозможно;
 - 2) существенное увеличение массы таблетки;
 - 3) длительный процесс нанесения;
 - 4) равномерные и плотные покрытия;
 - 5) подвержены микробной контаминации.

13. К технологическим показателям таблеток относятся:

- А) внешний вид;
- Б) насыпная плотность;
- В) однородность массы;
- Г) фракционный состав;
- Д) распадаемость.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, В, Д;
- 3) А, Б, В, Г;
- 4) А, В, Г, Д;
- 5) Б, В, Д.

14. На механическую прочность таблеток влияют:

- А) прессуемость материала;
- Б) величина давления прессования; В) сыпучесть материала;
- Г) скорость вращения ротора;
- Д) концентрация связующих и скользящих вспомогательных веществ.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, Г, Д;
- 3) Б, Г, Д;
- 4) А, Б, В, Д;
- 5) А, Б, Д.

15. На распадаемость таблеток влияют:

- А) прессуемость материала;
- Б) концентрация и характер связующих вспомогательных веществ;
- В) величина давления прессования; Г) скорость вращения ротора;
- Д) концентрация и характер дезинтегранта.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, Б, Д;
- 3) Б, В, Д;
- 4) А, Б, В;
- 5) А, Б, В, Г.

16. Связующие вспомогательные веществ в технологии таблеток служат:

- 1) для улучшения прессуемости;
- 2) получения таблетки определенной массы;
- 3) предотвращения налипания массы на пуансоны;
- 4) облегчения выталкивания таблетки из матрицы;
- 5) механического разрушения таблетки в жидкой среде.

17. В качестве газообразующих веществ в технологии шипучих таблеток используют:
 - 1) кросскармелозу натрия;
 - 2) аэросил;
 - 3) смесь натрия гидрокарбоната с лимонной кислотой;
 - 4) ксилитол;
 - 5) желатин.
18. Ядром лекарственной формы драже служит:
 - 1) желатин;
 - 2) крахмал;
 - 3) сахарная гранула;
 - 4) лекарственное вещество;
 - 5) гранула, содержащая лекарственное и вспомогательное вещество.
19. Дайте наиболее полное определение лекарственной форме драже:
 - 1) твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы;
 - 2) дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения;
 - 3) лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок круглой или цилиндрической или неправильной формы, содержащая смесь лекарственных и вспомогательных веществ;
 - 4) дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, покрытая дражированной оболочкой;
 - 5) дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного вещества, заключенного в оболочку.
20. К достоинствам лекарственной формы драже можно отнести:
 - А) удобство использования трудно таблетлируемых лекарственных

веществ;

Б) маскировка неприятного вкуса; В)

точность дозирования;

Г) защита от внешних факторов;

Д) модифицированное высвобождение.

Варианты ответа:

- 1) А, Б, В, Г;
- 2) А, Б, Г, Д;
- 3) А, Б, Г;
- 4) Б, В, Г;
- 5) все верно.

21. Изучение высвобождения действующих веществ из лекарственных формы таблетки может проводиться на аппаратах:

- А) проточная ячейка;
- Б) качающаяся корзинка; В) вращающаяся корзинка; Г) лопастная мешалка;
- Д) лопасть над диском.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
- 2) А, В;
- 3) Б, В, Г;
- 4) А, В, Г;
- 5) В, Г, Д.

22. Гранулирование в распылительной сушилке осуществляется из:

- 1) сухой смеси порошкообразных материалов;
- 2) предварительно увлажненной смеси порошкообразных материалов;
- 3) сухой смеси порошкообразных материалов с последующим увлажнением;
- 4) раствора или водной дисперсии порошкообразных материалов;
- 5) нет верного ответа.

23. Вспомогательные вещества, используемые для прямого прессования:

- А) лактоза;
- Б) крахмал;
- В) поливинилпирролидон;
- Г) кальция дигидрофосфат;
- Д) сорбит.

Варианты ответа:

- 1) А, Б;
- 2) А, Б, Д;
- 3) А, В;
- 4) В, Г, Д;
- 5) все верно.

24. Преимущества прямого прессования:
- А) уменьшение энергозатрат;
 - Б) точность дозирования;
 - В) нет необходимости в увлажнении и сушке таблеточной массы;
 - Г) технологические свойства готового продукта;
 - Д) уменьшение количества оборудования.
- Варианты ответа:
- 1) А, Д;
 - 2) А, Б, Д;
 - 3) А, В, Д;
 - 4) А, Б, Г;
 - 5) Б, В, Г.
25. Стадии нанесения дражированных покрытий:
- А) сглаживание;
 - Б) наслаивание;
 - В) глянецовка;
 - Г) грунтовка.
- Варианты ответа:
- 1) Б, А, В, Г;
 - 2) Г, Б, А, В;
 - 3) Г, В, Б, А;
 - 4) А, Б, В, Г;
 - 5) А, Г, Б, В.
26. Равномерное нанесение пленочного покрытия на ядро таблетки в аппарате с псевдоожиженным слоем достигается с помощью:
- 1) перфорации барабана;
 - 2) чоппера;
 - 3) насадки Вурстера;
 - 4) шнеков;
 - 5) системы подачи воздуха.
27. Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации, прочность на истирание таблеток должна быть:
- 1) не менее 85%;

- 2) не менее 80%;
 - 3) не менее 97%;
 - 4) не менее 95%;
 - 5) не более 95%.
28. Для таблеток, покрытых оболочкой:
- 1) не проверяется прочность на сжатие;
 - 2) не определяется отклонение от средней массы;

- 3) не проводится тест «Растворение»;
 - 4) не проверяется прочность на истирание;
 - 5) не проводится испытание на распадаемость.
29. Прочность на истирание таблеток определяется на приборе:
- 1) коатор;
 - 2) дисмембратор;
 - 3) вращающаяся лопасть;
 - 4) качающийся цилиндр;
 - 5) фриабиллятор.
30. Сухую грануляцию таблетлируемых масс можно проводить с помощью:
- 1) экструдера;
 - 2) универсального гранулятора;
 - 3) обдуктора;
 - 4) аппарата с псевдооживленным слоем;
 - 5) вертикального гранулятора.
31. Установите правильную последовательность операций влажного гранулирования продавливанием:
- А) перемешивание порошков с гранулирующей жидкостью; Б) протирание влажной массы;
- В) перемешивание лекарственных и вспомогательных веществ; Г) сушка гранулята;
- Д) опудривание.
- Варианты ответа:
- 1) А, Б, В, Г, Д;
 - 2) А, В, Г, Б, Д;
 - 3) Б, В, А, Г, Д;
 - 4) В, А, Б, Г, Д;
 - 5) В, А, Б, Д, Г.
32. Сухое гранулирование применяют для лекарственных веществ:
- 1) имеющих плохую сыпучесть;
 - 2) имеющих недостаточную способность к сцеплению между частицами;
 - 3) имеющих плохую прессуемость;

- 4) разлагающихся в присутствии воды;
 - 5) взрывоопасных.
33. Укажите последовательность операций технологического цикла таблетирования на роторной таблеточной машине:
- А) подпрессовка;
 - Б) дозирование;

В) заполнение матриц таблетлируемой смесью;

Г) прессование;

Д) выталкивание таблетки.

Варианты ответа:

1) А, Б, В, Г, Д;

2) А, В, Б, Г, Д;

3) А, Б, Г, В, Д;

4) Б, Г, А, В, Д;

5) В, Б, А, Г, Д.

34. В производстве таблеток стадии технологического процесса следуют в очередности:

А) прессование;

Б) гранулирование;

В) опудривание;

Г) нанесение оболочек;

Д) смешивание;

Е) упаковка.

Варианты ответа:

1) А, Б, В, Г, Д, Е;

2) Д, Б, А, В, Г, Е;

3) Д, Б, В, А, Г, Е;

4) Д, А, Б, В, Г, Е;

5) Б, А, Д, Г, В, Е.

35. Прямым прессованием таблетуют лекарственные вещества:

1) с кристаллами изодиаметрической формы;

2) с кристаллами анизодиаметрической формы;

3) входящие в состав таблеток в количестве более 50%;

4) предварительно обработанные поверхностно-активные вещества (ПАВ);

5) после добавления склеивающей жидкости.

36. Метод получения твердых желатиновых капсул:

1) погружения;

2) капельный;

- 3) штамповки;
 - 4) матричный;
 - 5) формования.
37. Твердые желатиновые капсулы наполняют:
- 1) порошками;
 - 2) гранулами;

- 3) пеллетами;
 - 4) таблетками;
 - 5) всем перечисленным.
38. В состав желатиновой массы вводят следующие вспомогательные вещества:
- 1) лубриканты, дезинтегранты, пластификаторы, стабилизаторы, регуляторы pH;
 - 2) пластификаторы, консерванты, красители, замутнители, ПАВ;
 - 3) разрыхлители, консерванты, красители, солюбилизаторы, скользящие, неводные растворители;
 - 4) активаторы всасывания, растворители, регуляторы вязкости, красители;
 - 5) связывающие, скользящие, разрыхлители, пролонгаторы, гидрофобные наполнители.
39. Метод получения желатина А:
- 1) экстракция;
 - 2) кислотный гидролиз;
 - 3) перекристаллизация;
 - 4) адсорбция на ионообменных смолах;
 - 5) электрофорез.
40. Перечислите последовательно технологические стадии производства твердых капсул:
- 1) приготовление желатиновой массы, подготовка содержимого, получение капсул, наполнение капсул, формование, запайка или бандажирование, упаковка и маркировка;
 - 2) приготовление желатиновой массы, получение капсул, подготовка содержимого, прессование, запайка, упаковка и маркировка;
 - 3) приготовление желатиновой массы, получение капсул, подготовка содержимого, наполнение капсул, запайка или бандажирование, упаковка и маркировка;
 - 4) приготовление желатиновой массы, наполнение капсул масляным раствором, запайка или бандажирование, глянецовка, упаковка и маркировка;

5) приготовление желатиновой массы, получение капсул, подготовка содержимого, наполнение капсул, сушка, упаковка и маркировка.

41. Бесшовные мягкие желатиновые капсулы получают методом:

- 1) погружения;
- 2) роторно-матричным;

- 3) штамповки;
 - 4) капельным;
 - 5) формования.
42. Роторно-матричным способом получают:
- 1) твердые желатиновые капсулы;
 - 2) микрокапсулы;
 - 3) мягкие желатиновые капсулы;
 - 4) пеллеты;
 - 5) драже.
43. Материал для получения капсул:
- А) желатин, полученный из шкур и костей крупного рогатого скота и свиней;
- Б) желатин, полученный из рыб;
- В) гидроксипропилметилцеллюлоза; Г) коллаген;
- Д) полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Варианты ответа:
- 1) все перечисленные;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) В, Г, Д;
 - 4) А, В, Б, Д;
 - 5) Б, Г, Д.
44. Капсулы как готовую лекарственную форму стандартизуют по показателям:
- 1) внешний вид, подлинность, количественное определение, средняя масса капсул и содержимого и отклонения, механическая прочность на сжатие и истирание, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота;
 - 2) внешний вид, подлинность, количественное определение, средняя масса капсул и содержимого и отклонения, сыпучесть, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота;
 - 3) внешний вид, подлинность, количественное определение, средняя масса капсул и содержимого и отклонения, распадаемость,

насыпная масса, растворение, микробиологическая чистота;

- 4) внешний вид, подлинность, количественное определение, средняя масса капсул и содержимого и отклонения, распадаемость, растворимость, стерильность;
- 5) внешний вид, подлинность, количественное определение, средняя масса капсул и содержимого и отклонения, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота.

45. Капсулы должны распадаться в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации в водной среде:
- 1) за 45 мин;
 - 2) 1 ч;
 - 3) 40 мин;
 - 4) 20 мин;
 - 5) 1,5 ч.
46. Тест «Растворение» для твердых капсул проводят в приборе:
- 1) качающаяся корзинка;
 - 2) лопастная мешалка;
 - 3) проточная ячейка;
 - 4) мешалка над диском;
 - 5) фриабиллятор.
47. Капельный метод получения капсул основан:
- 1) на штамповке половинок капсульной оболочки с одновременным формированием их в целые капсулы и заполнением;
 - 2) формировании капсул с помощью специальных матриц, снабженных пуансонами;
 - 3) формировании капсульной оболочки с помощью горизонтального пресса с матрицами;
 - 4) экструзии желатиновой массы и масляного раствора лекарственного вещества;
 - 5) погружения олив в расплавленную желатиновую массу.
48. Укажите технологическую стадию производства твердых желатиновых капсул, которая идет за стадией приготовления желатиновой массы:
- 1) наполнение капсул;
 - 2) получение капсул;
 - 3) сушка капсул;
 - 4) запайка капсул;
 - 5) упаковка капсул.
49. Глицерин в составе желатиновой массы выполняет функцию:
- 1) консерванта;
 - 2) разрыхлителя;

- 3) солюбилизатора;
- 4) пластификатора;
- 5) растворителя.

50. Роторно-матричный способ получения капсул основан:
- 1) на штамповке половинок капсульной оболочки с одновременным формированием их в целые капсулы и заполнением;
 - 2) формировании капсул с помощью специальных матриц, снабженных пуансонами;
 - 3) формировании капсульной оболочки с помощью горизонтального пресса с матрицами;
 - 4) экструзии желатиновой массы и масляного раствора лекарственного вещества;
 - 5) формовании оболочки капсул путем компактирования.

Ответы

Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отв ет
1	4	14	2	27	3	40	3
2	3	15	1	28	4	41	4
3	3	16	1	29	5	42	3
4	1	17	3	30	1	43	2
5	2	18	3	31	4	44	5
6	1	19	1	32	4	45	4
7	1	20	3	33	5	46	2
8	3	21	4	34	3	47	4
9	3	22	4	35	1	48	2
10	2	23	5	36	1	49	4
11	2	24	3	37	5	50	1
12	3	25	2	38	2	—	—
13	4	26	3	39	2	—	—

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Выберите один правильный вариант ответа.

1. Способ наполнения ампул масляными растворами:
- 1) вакуумный;
 - 2) ультразвуковой;
 - 3) шприцевой;
 - 4) контактный;

- 5) пароконденсационный.
2. Чистые помещения класса А — это помещения, используемые:
 - 1) для санитарной обработки персонала;
 - 2) для наполнения ампул инъекционными растворами;

- 3) для стерилизации продукции;
 - 4) для анализа продукции;
 - 5) для растворения.
3. Стерилизацию термолabileльных инъекционных растворов проводят:
- 1) химическим методом;
 - 2) ультрафильтрованием;
 - 3) паром под давлением;
 - 4) радиационным;
 - 5) горячим воздухом.
4. Технологический прием, используемый для получения воды апи-рогенной в аквадистилляторах:
- 1) озонирование;
 - 2) сепарация газовой фазы от капельной;
 - 3) кипячение воды при температуре 100 °С в течение 2 ч;
 - 4) фильтрование;
 - 5) центрифугирование.
5. Для повышения химической стойкости в состав ампульного стек- ла вводится оксид:
- 1) натрия;
 - 2) калия;
 - 3) магния;
 - 4) бора;
 - 5) кальция.
6. Химическая стойкость ампульного стекла определяется:
- 1) кондуктометрически;
 - 2) по разности значения рН воды очищенной до и после стерили- зации;
 - 3) по разности значения рН раствора 0,1 н HCl до и после стерили- зации;
 - 4) оптическим методом;
 - 5) добавлением индикатора.
7. Укажите основные требования, предъявляемые Государственной фармакопеей Российской Федерации к инъекционным лекар-

ственным формам:

- 1) апиrogenность, стабильность, отсутствие механических включений, стерильность;
- 2) стабильность, апиrogenность, низкая вязкость, стерильность;

- 3) отсутствие механических включений, стерильность, апиrogenность, низкая вязкость;
 - 4) стерильность, низкая вязкость, стабильность, апиrogenность;
 - 5) низкая вязкость, стабильность, апиrogenность, стерильность.
8. Мойка дрота осуществляется следующим способом:
- 1) химическим;
 - 2) вакуумным;
 - 3) камерным;
 - 4) параконденсационным;
 - 5) механическим.
9. Отжиг ампул проводят при следующих условиях:
- 1) медленном нагревании ампул до температуры размягчения стекла и быстром охлаждении;
 - 2) быстром нагреве до температуры размягчения и ступенчатом охлаждении;
 - 3) нагреве до температуры, близкой к температуре размягчения стекла, выдержке и медленном охлаждении;
 - 4) медленном нагреве до температуры плавления и быстром охлаждении;
 - 5) ничего из перечисленного выше.
10. Термическая стойкость ампульного стекла оценивается по способности выдерживать:
- 1) агрессивность среды внутреннего содержимого;
 - 2) длительное замораживание;
 - 3) длительное нагревание;
 - 4) перепады температуры от 180 до 20 °С;
 - 5) механические нагрузки при нагревании.
11. Качество запайки ампул без риска контаминации проверяют:
- 1) видеомониторингом;
 - 2) под микроскопом;
 - 3) в камерах под вакуумом;
 - 4) в камерах под давлением;
 - 5) с помощью метиленовой сини после автоклавирувания.

12. Контроль качества запайки осуществляют:

- 1) в центрифуге;
- 2) помещением в раствор окрашенной жидкости и созданием вакуума;
- 3) количественным анализом;

- 4) помещением горячих ампул в окрашенный раствор метиленового синего;
- 5) все перечисленные выше.
13. Визуальный контроль инъекционных растворов в ампулах на отсутствие механических включений осуществляют:
 - 1) для 10% ампул;
 - 2) 50% ампул;
 - 3) 75% ампул;
 - 4) 90% ампул;
 - 5) 100% ампул.
14. Запайка ампул с капиллярами тонкого диаметра осуществляется:
 - 1) отжигом;
 - 2) оплавлением концов капилляров;
 - 3) наплавкой на капилляр стеклянной пыли;
 - 4) оттяжкой капилляров;
 - 5) нанесением расплавленного стекла.
15. Деминерализацию воды осуществляют:
 - 1) на ионообменных установках;
 - 2) кипячением;
 - 3) ультрафильтрацией;
 - 4) с помощью ультразвука;
 - 5) фильтрованием через бельтинг.
16. Для стерилизации растворов фильтрованием используют:
 - 1) мембранные фильтры с порами 0,22 и 0,3 мкм;
 - 2) мембранные фильтры с порами 0,45 мкм;
 - 3) глубинные фильтры;
 - 4) фильтры ХНИХФИ;
 - 5) все перечисленное.
17. Растворы легко окисляющихся веществ заполняют в ампулы из стекла марки:
 - 1) НС-3;
 - 2) АБ-1;
 - 3) НС-1;
 - 4) НС-2;

5) СНС-1.

18. Для изготовления ампульного стекла в качестве основного компонента используют:

- 1) кальция карбонат;
- 2) кремния диоксид;

- 3) натрия карбонат;
 - 4) калия карбонат;
 - 5) магния оксид.
19. Запайка ампул с капиллярами большого диаметра осуществляется:
- 1) отжигом;
 - 2) оплавлением кончиков капилляров;
 - 3) наплавкой на капилляр стеклянной пыли;
 - 4) оттяжкой капилляров;
 - 5) нанесением расплавленного стекла.
20. Отжиг ампул осуществляется:
- 1) для удаления стеклянной пыли;
 - 2) удаления внутренних напряжений в стекле;
 - 3) закаливания стекла;
 - 4) увеличения химической стойкости;
 - 5) достижения требуемой формы ампулы.
21. Внутренние напряжения в стекле ампулы образуются после:
- 1) отжига;
 - 2) выделки ампул;
 - 3) мойки;
 - 4) резки капилляров;
 - 5) стерилизации.
22. Внутренние напряжения в стекле ампул определяют:
- 1) химически;
 - 2) под микроскопом;
 - 3) с помощью спектрофотометра;
 - 4) визуально;
 - 5) полярографически.
23. Стерилизацию инъекционных растворов в ампулах проводят:
- 1) химически;
 - 2) УФ-светом;
 - 3) паром под давлением;
 - 4) радиацией;
 - 5) горячим воздухом.

24. Классификация чистых помещений в соответствии со стандартом GMP осуществляется для помещений:

- 1) в эксплуатируемом состоянии;
- 2) после рабочей смены;
- 3) до начала рабочей смены;
- 4) в перерыве рабочей смены;
- 5) ни в одном из перечисленных случаев.

25. Выщелачивание стекла ампул — это:
- 1) изменение рН ампульной стенки;
 - 2) уменьшение рН раствора в процессе хранения;
 - 3) увеличение рН раствора в процессе стерилизации и хранения;
 - 4) встраивание в ампульную стенку ионов щелочных металлов;
 - 5) выход из ампульного стекла протонов.
26. Внутренние напряжения в стекле ампулы возникают:
- 1) в корпусе ампулы;
 - 2) в капилляре ампулы;
 - 3) на внутренней поверхности ампулы;
 - 4) в местах наиболее сильной деформации ампульного стекла;
 - 5) в месте наибольшей толщины стенки ампулы.
27. Неводными растворителями для инъекционных растворов являются:
- 1) персиковое масло;
 - 2) бензиловый спирт;
 - 3) полиэтиленгликоль;
 - 4) вазелиновое масло;
 - 5) глицерин.
28. Соразтворителями в водных растворах для инъекций являются:
- 1) этиловый спирт;
 - 2) этилолеат;
 - 3) изопропанол;
 - 4) бензилбензоат;
 - 5) бензиловый спирт.
29. Чистые помещения и чистые зоны классифицируются в зависимости от содержания в 1 м^3 воздуха:
- 1) аэрозольных частиц (классы А, В, С, D);
 - 2) механических частиц (классы 1, 2, 3, 4);
 - 3) аэрозольных частиц и микроорганизмов;
 - 4) микроорганизмов (классы А, В, С, D);
 - 5) взвешенных частиц (классы А, В, С, D).
30. В помещениях класса А проводятся следующие технологические операции:

- 1) наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации;
- 2) приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения;
- 3) приготовление растворов, подлежащих фильтрации;

- 4) стерилизация готовой продукции;
 - 5) отжиг ампул.
31. Характеристика стекла как материала для первичной упаковки стерильных лекарственных средств:
- 1) герметичность, совместимость с лекарственными веществами и растворителями, хрупкость;
 - 2) химическое взаимодействие с компонентами раствора, высокая стоимость, герметичность;
 - 3) легкость вскрытия и использования, недостаточная защита от кислорода воздуха;
 - 4) хрупкость, возможность производства упаковки и наполнения в одном цикле;
 - 5) химическое взаимодействие с компонентами раствора, высокая стоимость, тугоплавкость.
32. Показатели качества воды для инъекций:
- 1) бактериальные эндотоксины, электропроводность, микробиологическая чистота, рН, сухой остаток, отсутствие восстанавливающих веществ, углерода диоксида, нитратов и нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция и магния;
 - 2) отсутствие бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, аммония, тяжелых металлов, механических частиц, пирогенов;
 - 3) отсутствие бактерий *Staphylococcus aureus*, бактериальных эндо- токсинов, ионов железа, механических частиц;
 - 4) отсутствие бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, восстанавливающих веществ, цветность, мутность;
 - 5) сухой остаток, отсутствие восстанавливающих веществ, углерода диоксида, нитратов и нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция и магния.
33. Методы получения воды для инъекций:
- 1) обратный осмос, дистилляция;
 - 2) ультрафильтрация, ионный обмен;
 - 3) перегонка, ректификация;
 - 4) обратный осмос, электродеионизация;

- 5) фильтрация, обратный осмос.
- 34. Характеристика дистилляции как метода получения воды для инъекций:
 - 1) надежность, возможность получения горячей воды, возможность обработки аппарата паром, высокая стоимость;
 - 2) экономичность, возможность «проскока» примесей, высокая производительность;

- 3) низкая производительность, неэкономичность за счет большого потребления энергии и воды;
 - 4) возможность попадания в продукт пирогенов, дешевизна, простота технологического процесса;
 - 5) низкая производительность, возможность попадания в продукт пирогенов.
35. Характеристика обратного осмоса как метода получения воды для инъекций:
- 1) экономичность, возможность микробной контаминации, возможность «проскока» примесей;
 - 2) необходимость ежемесячной замены мембран, высокая степень очистки, надежность, высокая стоимость;
 - 3) возможность получения горячей воды, возможность обработки аппарата паром;
 - 4) неэкономичность за счет большого потребления энергии и воды, высокая производительность;
 - 5) надежность, возможность получения горячей воды, возможность обработки аппарата паром, высокая стоимость.
36. Условия хранения воды для инъекций:
- 1) в системах из инертного материала, в постоянном движении при высокой температуре (в пределах 80–95 °С), до 24 ч;
 - 2) в танках с распределительным контуром, без специального подогрева, до 24 ч;
 - 3) в системах из инертного материала, при температуре 8–10 °С, до 24 ч;
 - 4) при перемешивании в горизонтальных танках при температуре 60 °С;
 - 5) при перемешивании в танках из нержавеющей стали при температуре 80–100 °С.
37. Государственная фармакопея Российской Федерации допускает применение следующих методов стерилизации лекарственных средств:
- 1) насыщенным водяным паром под давлением, горячим возду-

- хом, фильтрованием, ионизирующим облучением;
- 2) УФ-облучением, горячим воздухом, автоклавированием;
 - 3) ИК-облучением, паром под давлением, ионами серебра;
 - 4) микрофльтрацией, паром при 100 °С, хлором;
 - 5) УФ-облучением, горячим воздухом, ультразвуком.

38. Условия и применение стерилизации насыщенным паром под давлением:
 - 1) температура 120–122 °С, давление 120 кПа, для жидких лекарственных форм в первичной упаковке;
 - 2) температура 160 °С, давление 120 кПа, для жидких лекарственных форм и порошков в упаковке;
 - 3) температура 105 °С, давление 200 кПа, для растворов в ампулах;
 - 4) температура 200 °С, для стерилизации термостойких лекарственных форм;
 - 5) температура 180 °С, давление 120 кПа, для жидких лекарственных форм.
39. Условия и применение термической стерилизации горячим воздухом:
 - 1) температура не менее 160 °С в течение не менее 2 ч для термостойких порошкообразных веществ или масел, жиров, ланолина, вазелина и др.;
 - 2) температура 160 °С, давление 120 кПа, для жидких лекарственных форм и порошков в упаковке;
 - 3) температура 105 °С, давление 200 кПа, для растворов в ампулах;
 - 4) температура 200 °С, для стерилизации термостойких лекарственных форм;
 - 5) температура 120–122 °С, давление 120 кПа, для жидких лекарственных форм в первичной упаковке.
40. Условия и применение стерилизации фильтрованием:
 - 1) через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм, затем — не более 0,22 мкм, для термолабильных веществ;
 - 2) через нутч-фильтры с размером пор 1,0 мкм, затем — не более 0,45 мкм, для термолабильных лекарственных форм;
 - 3) через друк-фильтры с размером пор не менее 1,0 мкм, для чистых растворителей;
 - 4) через патронные фильтры, для растворов для инъекций;
 - 5) через глубинные фильтры с размером пор 0,65 мкм, затем — не более 0,42 мкм, для термолабильных веществ.

41. Условия и применение радиационной стерилизации:

- 1) ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 Мрад долгоживущими изотопами $^{60}\text{Co}_{27}$, $^{137}\text{Cs}_{55}$, для лекарственных средств растительного происхождения и др.;
- 2) γ -лучами в низких дозах для лекарственных средств в первичной упаковке;

- 3) изотопами $^{60}\text{Co}_{27}$, $^{137}\text{Cs}_{55}$ для вспомогательных веществ и упа-ковки;
 - 4) ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 Мрад при нагревании продуктов до температуры не выше $60\text{ }^\circ\text{C}$;
 - 5) ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 Мрад при нагревании продуктов до температуры не выше $150\text{ }^\circ\text{C}$.
42. Способы внутренней мойки ампул:
- 1) шприцевой, вакуумный;
 - 2) шприцевой, турбулентный, под давлением;
 - 3) вакуумный, паровой, душевой;
 - 4) ультразвуковой, кавитационный;
 - 5) камерный, ультразвуковой.
43. Способы наполнения ампул растворами:
- 1) шприцевой, вакуумный;
 - 2) шприцевой, турбулентный, под давлением;
 - 3) вакуумный, паровой, душевой;
 - 4) ультразвуковой, кавитационный;
 - 5) камерный, ультразвуковой.
44. Показатели качества растворов для инъекций в ампулах:
- 1) герметичность, видимые и довидимые механические включения, стерильность, бактериальные эндотоксины, цветность, прозрачность, pH;
 - 2) целостность, чистота, пирогенность, внешний вид, механические частицы;
 - 3) целостность ампул, качество отжига, химическая стойкость, термическая стойкость, ЛАЛ-тест;
 - 4) внешний вид, pH, стерильность, апиrogenность, цвет, качество запайки ампулы;
 - 5) целостность ампул, качество отжига, химическая стойкость, термическая стойкость, ЛАЛ-тест, стерильность, изотоничность.
45. Методы определения механических частиц в ампулированных растворах:
- 1) визуальный, микроскопический, кондуктометрический, счет-но-

фотометрический;

- 2) лазерный, визуальный, микроскопический, ионометрический;
- 3) ручной, спектрофотометрический, хроматографический;
- 4) просмотр в инфракрасном луче;
- 5) диализ через полупроницаемую мембрану.

46. Методы определения стерильности:
 - 1) прямой посев на питательную среду, метод мембранной фильтрации;
 - 2) диализ через полупроницаемую мембрану с последующим посевом в чашках Петри;
 - 3) на кроликах, ультрафильтрацией;
 - 4) инкубационный в течение 2 нед;
 - 5) ЛАЛ-тестом.
47. Технология «выдувание–запайка–герметизация» применяется для производства:
 - 1) растворов для инъекций в полимерной упаковке;
 - 2) растворов для инъекций в ампулах;
 - 3) инфузионных растворов большого объема;
 - 4) блистерной упаковки;
 - 5) препаратов с легкоокисляющимися веществами.
48. Условия и назначение проведения отжига ампул:
 - 1) нагрев до температуры, близкой к температуре размягчения стекла, выдержка, охлаждение до 200 °С; для снятия напряжений;
 - 2) нагрев до размягчения, резкое охлаждение; для снятия свечения стекла;
 - 3) нагрев до 200 °С, резкое охлаждение; для подготовки стекла к запайке;
 - 4) нагрев запаянных ампул с раствором для стерилизации;
 - 5) нагрев до размягчения, резкое охлаждение до 20 °С; для снятия напряжения стекла.
49. Разделение твердых и жидких фаз при производстве растворов осуществляется:
 - 1) ректификацией;
 - 2) адсорбцией;
 - 3) осаждением;
 - 4) экстрагированием;
 - 5) фильтрованием.

50. Концентрация сахарозы в простом сахарном сиропе составляет: 1) 50%;
2) 67%;
3) 58%;
4) 64%;
5) 70%.

51. Фильтр, работающий под вакуумом, называется:
- 1) пресс-фильтр;
 - 2) нутч-фильтр;
 - 3) мембранный фильтр;
 - 4) друк-фильтр;
 - 5) фильтр Сальникова.
52. Глицерин в состав сиропов вводят:
- 1) как антиоксидант;
 - 2) консервант;
 - 3) краситель;
 - 4) загуститель;
 - 5) соразтворитель.
53. Маннитол в состав сиропов вводят:
- 1) как антиоксидант;
 - 2) консервант;
 - 3) подсластитель;
 - 4) загуститель;
 - 5) соразтворитель.
54. Бензойную кислоту в состав сиропов вводят:
- 1) как антиоксидант;
 - 2) консервант;
 - 3) краситель;
 - 4) загуститель;
 - 5) соразтворитель.
55. Для перемешивания вязких растворов используют мешалки:
- 1) лопастные;
 - 2) пропеллерные;
 - 3) турбинные;
 - 4) якорные;
 - 5) все перечисленное.
56. Недостатком приготовления простого сахарного сиропа при нагревании является возможность:
- 1) образования осадка;
 - 2) выделения газа;

- 3) гидролиза сахарозы;
- 4) появления запаха;
- 5) загущения раствора.

57. Гидролиз сахарозы, происходящий при нагревании сахарного сиропа, приводит:
 - 1) к увеличению сладости сиропа;
 - 2) образованию глюкозы и фруктозы;
 - 3) изменению угла вращения поляризованного света;
 - 4) выпадению осадка;
 - 5) все перечисленное.
58. Ароматная вода — это:
 - 1) водный раствор сухого растительного экстракта;
 - 2) водный раствор эфирного масла;
 - 3) спиртовой раствор растительного экстракта;
 - 4) все перечисленное;
 - 5) ничего из перечисленного.
59. Эмульсии — лекарственная форма, представляющая собой систему:
 - 1) однофазную переменного состава, образуемую не менее чем двумя независимыми компонентами;
 - 2) ультрамикроретерогенную, в которой дисперсионной средой является жидкость, дисперсной фазой — мицеллы;
 - 3) грубодисперсную, в которых твердая дисперсная фаза взвешена в жидкой дисперсионной среде;
 - 4) гетерогенную двухфазную дисперсную с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой;
 - 5) бесформенную, с упругой, вязкой, пластичной дисперсионной средой.
60. Суспензии — лекарственная форма, представляющая собой систему:
 - 1) однофазную переменного состава, образуемую не менее, чем двумя независимыми компонентами;
 - 2) ультрамикроретерогенную, в которых дисперсионной средой является жидкость, дисперсной фазой — мицеллы;
 - 3) гетерогенную дисперсную, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дис-

персионной среде;

- 4) гетерогенную, состоящую из двух взаимно нерастворимых жидкостей диспергированных одна в другой;
- 5) бесформенную, с упругой, вязкой, пластичной дисперсионной средой.

61. Суспензии промышленного производства получают следующими способами:

- А) интенсивным механическим перемешиванием; Б) размолотом твердой фазы в жидкой среде;
- В) ультразвуковым диспергированием;
- Г) электростатическим способом;
- Д) конденсационным способом.

Варианты ответа:

- 1) всеми перечисленными;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) А, Б, В, Д;
 - 4) А, Б;
 - 5) А, Б, Г.
62. Эмульсии, в отличие от суспензий, могут применяться:
- 1) внутримышечно;
 - 2) наружно;
 - 3) перорально;
 - 4) внутривенно;
 - 5) ингаляционно.
63. Устойчивость суспензий прямо пропорциональна:
- 1) вязкости дисперсионной среды;
 - 2) диаметру частиц;
 - 3) разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды;
 - 4) силе тяжести;
 - 5) скорости седиментации.
64. Методы повышения агрегативной стабильности суспензий:
- А) повышение вязкости дисперсионной среды;
 - Б) тонкое диспергирование твердых частиц дисперсной фазы; В) введение поверхностно-активных веществ (ПАВ);
 - Г) снижение вязкости дисперсионной среды; Д) введение консервантов.
- Варианты ответа:
- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В;

3) Б, В, Г;

4) А, Б, В, Д;

5) Б, В, Г, Д.

65. Инверсия фаз эмульсий — это:
 - 1) агрегация капель дисперсной фазы в слой;
 - 2) всплывание частиц дисперсной фазы;
 - 3) осаждение частиц дисперсной фазы;
 - 4) изменение типа эмульсии;
 - 5) слипание капель дисперсной фазы.
66. Термодинамической неустойчивостью эмульсий является:
 - 1) инверсия фаз;
 - 2) седиментация;
 - 3) кремаж;
 - 4) коалесценция;
 - 5) рекуперация.
67. Пропеллерные мешалки:
 - 1) создают турбулентное движение жидкости;
 - 2) создают зоны сжатия и разрежения;
 - 3) образуются кавитационные полости;
 - 4) создают круговое и осевое движение жидкости;
 - 5) создают интенсивные механические воздействия на частицы дисперсной фазы, вызывая турбулизацию и пульсацию смеси.
68. Роторно-пульсационные аппараты:
 - 1) создают турбулентное движение жидкости;
 - 2) создают зоны сжатия и разрежения;
 - 3) образуются кавитационные полости;
 - 4) создают круговое и осевое движение жидкости;
 - 5) создают интенсивные механические воздействия на частицы дисперсной фазы, вызывая турбулизацию и пульсацию смеси.
69. Для диспергирования в жидких средах при получении стерильного продукта используют:
 - 1) молотковую мельницу;
 - 2) ультразвуковой свисток, магнитострикционный излучатель;
 - 3) роторно-пульсационный аппарат;
 - 4) смеситель центробежный с псевдооживленным слоем;
 - 5) коллоидные мельницы.

70. Диспергирующее действие ультразвука основано:

- 1) на возникновении волны ультразвукового диапазона;
- 2) турбулизации и вибрации;
- 3) возникновении пузырьков во всем объеме;

Глава 9. Тестовые задания по промышленной технологии лекарств **341**

- 4) попеременном чередовании зон разрежения с возникновением кавитационных полостей сжатия, сопровождающегося их схлопыванием;
 - 5) круговом и осевом движении жидкости.
71. Коллоидные мельницы используются для производства:
- 1) мазей, гелей;
 - 2) суспензий, эмульсий;
 - 3) порошков, сборов;
 - 4) растворов, кремов;
 - 5) таблеток, капсул.

Ответы

Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отв ет
1	3	19	4	37	1	55	5
2	2	20	2	38	1	56	3
3	2	21	2	39	1	57	5
4	2	22	5	40	1	58	2
5	4	23	3	41	1	59	4
6	2	24	1	42	1	60	3
7	1	25	3	43	1	61	3
8	3	26	4	44	1	62	4
9	3	27	1	45	1	63	1
10	4	28	1	46	1	64	2
11	3	29	1	47	1	65	4
12	4	30	1	48	1	66	4
13	5	31	1	49	5	67	4
14	2	32	1	50	4	68	5
15	1	33	1	51	2	69	2
16	1	34	1	52	4	70	4
17	1	35	1	53	3	71	2
18	2	36	1	54	2	—	—

ВЯЗКОПЛАСТИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Выберите один верный вариант ответа.

1. Кремы — это:
 - 1) мази плотной консистенции, содержание нерастворимых порошкообразных веществ в которых не менее 25% ;
 - 2) мягкие лекарственные формы вязкой консистенции, как правило, гомогенные и прозрачные, текучие или упругие и пластичные;
 - 3) вязкопластичные лекарственные формы мягкой консистенции, представляющие собой непрозрачные эмульсии прямого или обратного типа или множественные эмульсии;
 - 4) жидкие мази;
 - 5) мягкие лекарственные формы на углеводородных основах.
2. Мягкие лекарственные формы классифицируют:
 - 1) на мази, кремы, гели, пасты;
 - 2) мази, гели, кремы, пасты, линименты, суппозитории, пластыри;
 - 3) поверхностного, глубокого, резорбтивного действия;
 - 4) жидкие, вязкие, полутвердые;
 - 5) суспензии, эмульсии, кремы, гели, мази.
3. Гели по способу применения делят:
 - А) на дерматологические;
 - Б) офтальмологические;
 - В) назальные;
 - Г) оральные;
 - Д) вагинальные.

Варианты ответа:

 - 1) все верно;
 - 2) А, Б, В, Д;
 - 3) А, Б, В;
 - 4) А, Б, Д;
 - 5) А, Д.
4. К липофильным основам относят:
 - 1) вазелин, вазелиновое масло, парафин, воск, силиконы;

- 2) парафин, твердый жир, масло какао, вазелин, оливковое масло;
- 3) альгинаты, полуксамеры, производные целлюлозы, полиэтиленоксиды;
- 4) парафин, полиэтиленоксиды, силиконы, полуксамеры, производные акриловой кислоты;
- 5) вазелин, полиэтиленоксиды, твердый жир, парафин.

5. Основным недостатком вазелина как мазевой основы:
 - 1) подвержен микробной контаминации;
 - 2) нестабилен при хранении;
 - 3) образует на поверхности кожи пленку, нарушает газообмен;
 - 4) имеет высокую осмотическую активность;
 - 5) не обладает химической индифферентностью, легко окисляется.
6. Основным недостатком производных целлюлозы как основы считают:
 - 1) подверженность микробной контаминации, нестабильность при хранении;
 - 2) способность образовывать на поверхности кожи пленку, нарушающую газообмен;
 - 3) плохая смешиваемость с водой, неспособность поглощать эксудат;
 - 4) затруднения при смывании и удалении с кожи и одежды;
 - 5) раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки.
7. Группы вспомогательных веществ в технологии мягких лекарственных форм:
 - 1) разрыхлители, наполнители, скользящие, связывающие;
 - 2) эмульгаторы, консерванты, активаторы всасывания, корректоры запаха;
 - 3) ПАВ, солюбилизаторы, пластификаторы, пролонгаторы, корректоры вкуса;
 - 4) консерванты, антиоксиданты, растворители, стабилизаторы pH, разбавители;
 - 5) эмульгаторы, солюбилизаторы, пеногасители, смачиватели, консерванты.
8. К гидрофильным основам относятся:
 - 1) вазелин, вазелиновое масло, парафин, воск, силиконы;
 - 2) парафин, твердый жир, масло какао, вазелин, оливковое масло;
 - 3) альгинаты, полочсамеры, производные целлюлозы, полиэтиленоксиды;
 - 4) парафин, полиэтиленоксиды, силиконы, полочсамеры, производные акриловой кислоты;

5) вазелин, полиэтиленоксиды, твердый жир, парафин, производные целлюлозы.

9. Гомогенизация—технологическая стадия производства:

1) мазей, паст, суппозиториев;

2) гелей, мазей, линиментов;

- 3) кремов, мазей, растворов;
 - 4) паст, суппозиторий, гелей;
 - 5) таблеток, порошков, сборов.
10. С какой целью осуществляется гомогенизация мазей:
- 1) для равномерного распределения массы лекарственного вещества в мазевой основе;
 - 2) уменьшения размера частиц в мазях-суспензиях;
 - 3) повышения биологической доступности мазей;
 - 4) улучшения консистентных свойств системы;
 - 5) все перечисленное верно.
11. Гомогенизацию проводят:
- 1) роторно-пульсационном аппарате, трехвальцовомазетерке;
 - 2) жерновой и шаровой мельницах;
 - 3) дисмембраторе и дезинтеграторе;
 - 4) роторно-бильной, коллоидной, струйной мельницах;
 - 5) трехвальцовомазетерке, реакторе-смесителе.
12. Факторы, влияющие на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм:
- А) природа основы и вспомогательных веществ;
- Б) вид мягкой лекарственной формы;
- В) способ введения лекарственных веществ; Г) технология получения;
- Д) вид упаковки.
- Варианты ответа:
- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) А, Б, В, Г;
 - 4) А, Г;
 - 5) А, Г, Д.
13. Укажите последовательность технологических стадий производства суспензионной мази:
- 1) подготовка основы и лекарственных веществ, введение лекарственных веществ в основу, гомогенизация, фасовка и

упаковка;

- 2) подготовка основы и лекарственных веществ, введение лекарственных веществ в основу, эмульгирование, фасовка и упаковка;
- 3) подготовка основы и лекарственных веществ, введение лекарственных веществ в основу, перемешивание, фасовка и упаковка;

- 4) подготовка основы и лекарственных веществ, введение лекарственных веществ в основу, диспергирование, фасовка и упаковка;
- 5) подготовка основы и лекарственных веществ, введение лекарственных веществ в основу, формование, фасовка и упаковка.
14. Структурно-механические характеристики мазей влияют:
 - 1) на легкость экструзии мазей из туб;
 - 2) удобство применения;
 - 3) настройку оборудования в ходе технологического процесса;
 - 4) высвобождение лекарственных веществ;
 - 5) все перечисленное.
15. Особое требование к глазным мягким лекарственным формам:
 - 1) рН водного извлечения;
 - 2) однородность дозирования;
 - 3) герметичность упаковки и содержание металлических частиц, для лекарственных форм, упакованных в металлические тубы;
 - 4) размер частиц для суспензионных лекарственных форм;
 - 5) однородность по внешнему виду.
16. К гидрофильным основам для суппозиторий промышленного производства относится:
 - 1) твердый жир;
 - 2) лазупол;
 - 3) Витепсол;
 - 4) полиэтиленоксиды;
 - 5) масло какао.
17. Масло какао не используется в чистом виде как основа для суппозиторий промышленного производства по причине:
 - 1) низкой температуры плавления;
 - 2) нестабильности;
 - 3) высокой температуры плавления;
 - 4) высокой осмотической активности;
 - 5) полиморфизма.
18. Укажите последовательность технологических стадий производства суппозиторий методом выливания:

- 1) подготовка лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в основу, формирование и упаковка суппозиторий, вторичная упаковка;
- 2) подготовка лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в основу, формирование и упаковка суппозиторий, гомогенизация, вторичная упаковка;

- 3) подготовка лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в основу, охлаждение, формирование и упаковка суппозитория, вторичная упаковка;
 - 4) подготовка лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в основу, упаковка суппозитория, вторичная упаковка;
 - 5) подготовка лекарственных веществ и основы, формирование и упаковка суппозитория, вторичная упаковка.
19. Витепсол применяется как основа для получения:
- 1) суппозитория на гидрофильной основе;
 - 2) суппозитория на липофильной основе;
 - 3) мазей;
 - 4) кремов;
 - 5) пластырей.
20. Укажите промышленные методы получения суппозитория:
- 1) выливание, выкатывание;
 - 2) прессование, выкатывание;
 - 3) выливание, прессование;
 - 4) формование, выкатывание;
 - 5) прессование, погружение.
21. Время полной деформации для суппозитория на липофильной основе в соответствии с фармакопейными требованиями должно быть не более:
- 1) 1 ч;
 - 2) 30 мин;
 - 3) 20 мин;
 - 4) 45 мин;
 - 5) 15 мин.
22. Показателем качества суппозитория на гидрофильной основе является:
- 1) время растворения;
 - 2) время полной деформации;
 - 3) температура плавления;

- 4) температура затвердевания;
 - 5) стерильность.
23. Суппозитории как лекарственная форма обладают преимуществами:
- А) поступление лекарственных веществ непосредственно в общий круг кровообращения;

- Б) простота и безболезненность введения;
- В) быстрота наступления терапевтического эффекта; Г) высокая биодоступность;
- Д) возможность применения в бессознательном состоянии, а так- же в педиатрии, гериатрии.

Варианты ответа:

- 1) все верно;
 - 2) А, Б, В;
 - 3) Б, В, Г;
 - 4) В, Г, Д;
 - 5) А, Б, Г, Д.
24. По составу пластырных масс пластыри классифицируют:
- 1) на каучуковые, полимерные, канифольные;
 - 2) смоляно-восковые, свинцовые, каучуковые, акриловые;
 - 3) акриловые, смоляные, полимерные;
 - 4) восковые, свинцовые, полимерные;
 - 5) каучуковые, полимерные, восковые.
25. Медицинские пластыри — это лекарственная форма:
- 1) содержащая одно или несколько действующих веществ, предназначенная для наружного применения и обладающая способностью прилипнуть к коже;
 - 2) для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки лекарственного вещества (веществ) в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу;
 - 3) в виде липкой ленты, используемой для фиксации повязки других целей;
 - 4) вязкопластичной консистенции, предназначенная для нанесения на кожу, слизистые оболочки или раны;
 - 5) твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела.
26. Укажите последовательно стадии технологического процесса получения каучукового пластыря:
- 1) подготовка компонентов, варка пластыря, промывка пластыря,

сушка, упаковка, фасовка;

- 2) подготовка компонентов, приготовление лейкомаcсы, нанесение на подложку, фасовка, упаковка;
- 3) сплавление компонентов, приготовление пластырной массы, формирование пластыря;

- 4) растворение каучука, добавление смол, восков, окиси свинца, формирование пластыря;
 - 5) сплавление компонентов, приготовление пластырной массы, нанесение на подложку, упаковка, фасовка.
27. Укажите показатели качества пластырей:
- 1) описание, время полной деформации, подлинность, количественное определение;
 - 2) подлинность, высвобождение, пластичность, вязкость пластырной массы;
 - 3) содержание лекарственных веществ на 1 мг, подлинность, однородность, пластичность;
 - 4) описание, подлинность, количественное определение, количество пластырной массы (г/м^2), сопротивление отслаивания, микробиологическая чистота;
 - 5) описание, подлинность, количественное определение, количество пластырной массы (г/м^2), температура плавления, микробиологическая чистота.
28. К жидким пластырям относится:
- 1) лейкопластырь;
 - 2) пластырь «Салипод»;
 - 3) клей БФ-6;
 - 4) перцовый пластырь;
 - 5) горчичники.
29. Медицинские клеи — это:
- 1) вязкопластичная масса, твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела;
 - 2) вязкие жидкости, оставляющие на коже после испарения легколетучего растворителя эластичную липкую прочную пленку;
 - 3) жидкости на основе свинцового мыла, получаемые сплавлением свинцовых мыл со смолами, восками и действующими веществами;
 - 4) вязкопластичные массы, представляющие собой смесь каучука со

- смолами, действующими и вспомогательными веществами;
- 5) жидкость для нанесения на раны и слизистые оболочки.

Ответы

Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отве т	Вопр ос	Отв ет
1	3	11	1	21	5
2	1	12	3	22	1
3	1	13	1	23	1
4	1	14	5	24	2
5	3	15	3	25	1
6	1	16	4	26	2
7	2	17	5	27	4
8	3	18	1	28	3
9	1	19	2	29	2
10	5	20	3	—	—

НАНОФАРМАЦИЯ**Выберите один верный вариант ответа.**

- К биodeградируемым материалам, применяемым в технологии средств доставки лекарств, относятся:
 - 1) полимолочная, полигликолевая кислоты, хитозан, фосфолипиды;
 - 2) ацетилцеллюлоза, желатин, поливинилацетат, поливиниловый спирт;
 - 3) фталильные производные целлюлозы, шеллак, крахмал;
 - 4) полиметакриловая кислота и ее сополимеры, поливиниловый спирт;
 - 5) поливинилпирролидон и его производные.
- Методы определения размеров нанобъектов:
 - 1) фотометрически-счетный, интерференционная микроскопия;
 - 2) ИК-фурье, седиментационной анализ, рентгенофазный анализ;
 - 3) электронная микроскопия, сканирующая туннельная, электронно-силовая микроскопия, корреляционная спектроскопия светорассеяния;
 - 4) люминесцентная микроскопия, по величине электрокинетического потенциала;
 - 5) масс-спектрометрия.
- Нерешенные проблемы применения нанобъектов в фармации и

медицине:

- 1) стабильность готовых лекарственных форм;
- 2) доставка лекарственного вещества в клетки-мишени, опсонизация;

- 3) повышение токсичности лекарственных препаратов, проникновение носителя лекарственного вещества через ретикулоэндотелиальную систему;
 - 4) техника безопасности на производстве нанобъектов, их стабильность в процессе хранения;
 - 5) необходимость разработки валидированных способов производства, тщательное изучение взаимодействия с организмом и окружающей средой, контроль и стандартизация наноносителей.
4. Укажите нанотехнологические процессы с применением наноматериалов:
- 1) радиационная стерилизация, коацервация, ректификация;
 - 2) ультрафильтрация, обратный осмос;
 - 3) микрофильтрация, термогравиметрия, жидкостная экстракция;
 - 4) дефлегмация, возгонка, суперфильтрация;
 - 5) ионный обмен, гель-фильтрация.
5. Преимущества наноносителей лекарственных веществ:
- 1) безопасность, эффективность, терапевтическая эквивалентность;
 - 2) повышение биодоступности, длительная стабильность, стандартность;
 - 3) регенерация клеток и тканей в результате применения наноносителей лекарственных средств, биоэквивалентность;
 - 4) повышение биодоступности, снижение токсичности, нацеливание на клетки, ткани, системы (например, ретикулоэндотелиальная), транспорт лекарственных веществ внутрь клетки;
 - 5) повышение терапевтического эффекта, транспорт лекарственных веществ к органу-мишени.
6. Укажите наноносители лекарственных веществ:
- 1) коллоиды, ультрапленки, наносомы;
 - 2) графены, полиморфы, изомеры, ниосомы;
 - 3) наносистемы, коацерваты, коагулянты;
 - 4) полимерные наночастицы, липосомы, мицеллы, соединения-включения, дендримеры;
 - 5) микрокапсулы, микрогранулы.

7. Липосомы — это:

- 1) искусственно создаваемые замкнутые везикулы, состоящие из одной (моноламеллярные) или многих (мультиламеллярные) липидных бимолекулярных мембран, обычно построенных из фосфолипидов;

- 2) соединения, образующиеся в результате внедрения молекул одного вида в полости кристаллической решетки или молекул другого вида;
 - 3) искусственно создаваемые пузырьки из поверхностно-активных веществ (ПАВ) с лекарственным веществом, помещенными в ядро;
 - 4) отдельная частица высокодисперсной коллоидной системы с жидкой дисперсионной средой, состоящая из ядра и поверхностной стабилизирующей оболочки;
 - 5) частицы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 мкм до 2 мм, содержащей твердые или жидкие лекарственные вещества.
8. Дендример имеет структуру:
- 1) соединения, образующегося в результате внедрения молекул одного вида в полости кристаллической решетки или молекул другого вида;
 - 2) отдельной частицы высокодисперсной коллоидной системы с жидкой дисперсионной средой, состоящей из ядра и поверхностной стабилизирующей оболочки;
 - 3) полимерной молекулы с симметричной древообразной структурой с регулярными ветвлениями;
 - 4) искусственно создаваемых замкнутых везикул, состоящих из одной (моноламеллярные) фосфолипидной мембраны;
 - 5) частицы, состоящей из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 мкм до 2 мм, содержащей твердые или жидкие лекарственные вещества.
9. Мицелла — это:
- 1) полимерная молекула с симметричной древообразной структурой с регулярными ветвлениями;
 - 2) отдельная частица высокодисперсной коллоидной системы с жидкой дисперсионной средой, состоящая из ядра и поверхностной стабилизирующей оболочки;

- 3) соединения, образующиеся в результате внедрения молекул одного вида в полости кристаллической решетки или молекул другого вида;
- 4) искусственно создаваемые замкнутые везикулы, состоящие из одной (моноламеллярные) фосфолипидной мембраны;

- 5) частицы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 мкм до 2 мм, содержащей твердые или жидкие лекарственные вещества.
10. Что представляют собой соединения включения:
- 1) частицы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 мкм до 2 мм, содержащей твердые или жидкие лекарственные вещества;
 - 2) полимерная молекула с симметричной древообразной структурой с регулярными включенными ветвлениями;
 - 3) отдельная частица высокодисперсной коллоидной системы с жидкой дисперсионной средой, состоящая из ядра и поверхностной стабилизирующей оболочки;
 - 4) искусственно создаваемые замкнутые везикулы, состоящие из одной (моноламеллярные) фосфолипидной мембраны;
 - 5) соединения включения образуются в результате внедрения молекул одного вида (гостя) в полости кристаллической решетки или молекул другого вида (хозяина).

Ответы

Вопрос	Ответ	Вопрос	Отв ет
1	1	6	4
2	3	7	1
3	5	8	3
4	2	9	2
5	4	10	5

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 1. Значение факторов и показателей преломления при определении концентрации растворов гексаметилентетрамина, глюкозы, кальция хлорида

Концентрация, % массовые	Наименование препарата					
	гексаметилен-тетрамин		глюкоза безводная		кальция хлорид	
	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,0016 4	1,3344	0,0014 2	1,3342	0,0012 0
2	1,3363	0,0016 4	1,3358	0,0014 2	1,3354	0,0012 0
3	1,3380	0,0016 5	1,3373	0,0014 2	1,3366	0,0012 0
4	1,3396	0,0016 5	1,3387	0,0014 2	1,3377	0,0011 7
5	1,3413	0,0016 5	1,3401	0,0014 2	1,3388	0,0011 6
6	1,3429	0,0016 5	1,3415	0,0014 2	1,3400	0,0011 6
7	1,3446	0,0016 5	1,3429	0,0014 2	1,3411	0,0011 6
8	1,3463	0,0016 6	1,3444	0,0014 2	1,3422	0,0011 5
9	1,3480	0,0016	1,3458	0,0014	1,3434	0,0011

		6		2		5
10	1,3497	0,0016 6	1,3472	0,0014 2	1,3445	0,0011 5
11	1,3513	0,0016 6	1,3486	0,0014 2	1,3457	0,0011 5
12	1,3529	0,0016 6	1,3500	0,0014 2	1,3469	0,0011 5
13	1,3547	0,0016 7	1,3515	0,0014 2	1,3480	0,0011 5
14	1,3564	0,0016 7	1,3529	0,0014 2	1,3491	0,0011 5
15	1,3581	0,0016 7	1,3543	0,0014 2	1,3502	0,0011 5
16	1,3597	0,0016 7	1,3557	0,0014 2	1,3514	0,0011 5

Окончание табл. 1

Концентрация, % массовые	Наименование препарата					
	гексаметилен-тетрамин		глюкоза безводная		кальция хлорид	
	п	F	п	F	п	F
17	1,3614	0,0016 7	1,3571	0,0014 2	1,3524	0,0011 4
18	1,3632	0,0016 8	1,3586	0,0014 2	1,3536	0,0011 4
19	1,3649	0,0016 8	1,3600	0,0014 2	1,3547	0,0011 4
20	1,3666	0,0016 8	1,3614	0,0014 2	1,3556	0,0011 3
21	1,3683	0,0016 8	1,3628	0,0014 2	1,3568	0,0011 3
22	1,3700	0,0016 8	1,3642	0,0014 2	1,3580	0,0011 4
23	1,3719	0,0016 9	1,3657	0,0014 2	1,3591	0,0011 3
24	1,3736	0,0016 9	1,3671	0,0014 2	1,3601	0,0011 3
25	1,3753	0,0016 9	1,3685	0,0014 2	1,3611	0,0011 2
26	1,3769	0,0016 9	1,3699	0,0014 2	1,3623	0,0011 3
27	1,3786	0,0016 9	1,3713	0,0014 2	1,3633	0,0011 2
28	1,3806	0,0017	1,3728	0,0014	1,3643	0,0011

		0		2		2
29	1,3823	0,0017 0	1,3742	0,0014 2	1,3655	0,0011 2
30	1,3840	0,0017 0	1,3756	0,0014 2	1,3666	0,0011 2
31	1,3857	0,0017 0	1,3770	0,0014 2	1,3677	0,0011 2
32	1,3874	0,0017 0	1,3784	0,0014 2	1,3688	0,0011 2
33	1,3894	0,0017 1	1,3799	0,0014 2	1,3698	0,0011 1
34	1,3911	0,0017 1	1,3813	0,0014 2	1,3708	0,0011 1
35	1,3929	0,0017 1	1,3827	0,0014 2	1,3719	0,0011 1
36	1,3946	0,0017 1	1,3841	0,0014 2	1,3729	0,0011 1
37	1,3963	0,0017 1	1,3855	0,0014 2	1,3738	0,0011 0
38	1,3984	0,0017 2	1,3870	0,0014 2	1,3749	0,0011 0
39	1,4002	0,0017 2	1,3884	0,0014 2	1,3759	0,0011 0
40	1,4018	0,0017 2	1,3898	0,0014 2	1,3769	0,0010 9

Таблица 2. Значение факторов и показателей преломления при определении концентрации растворов кислоты аскорбиновой, кофеина-бензоата натрия, магния сульфата

Концентрация, % массовые	Наименование препарата					
	кислота аскорбиновая		кофеин-бензоат натрия		магния сульфат	
	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,0016 2	1,3350	0,0020 0	1,3339	0,0009 0
2	1,3360	0,0015 0	1,3370	0,0019 9	1,3348	0,0009 0
3	1,3376	0,0015 3	1,3390	0,0019 9	1,3357	0,0009 0
4	1,3390	0,0015 0	1,3410	0,0019 9	1,3366	0,0009 0
5	1,3408	0,0015 6	1,3430	0,0019 9	1,3375	0,0009 0
6	1,3423	0,0015 5	1,3449	0,0019 9	1,3384	0,0009 0
7	1,3437	0,0015 3	1,3469	0,0019 9	1,3393	0,0009 0
8	1,3450	0,0015 0	1,3488	0,0019 8	1,3402	0,0009 0
9	1,3468	0,0015 3	1,3508	0,0019 8	1,3411	0,0009 0
10	1,3482	0,0015 2	1,3528	0,0019 8	1,3420	0,0009 0
11	—	—	1,3548	0,0019 8	1,3429	0,0009 0
12	—	—	1,3568	0,0019 8	1,3438	0,0009 0

13	—	—	1,3586	0,0019 7	1,3447	0,0009 0
14	—	—	1,3606	0,0019 7	1,3456	0,0009 0
15	—	—	1,3626	0,0019 7	1,3465	0,0009 0
16	—	—	1,3645	0,0019 7	1,3474	0,0009 0
17	—	—	1,3665	0,0019 7	1,3483	0,0009 0
18	—	—	1,3683	0,0019 6	1,3492	0,0009 0
19	—	—	1,3702	0,0019 6	1,3501	0,0009 0
20	—	—	1,3722	0,0019 6	1,3510	0,0009 0
21	—	—	—	—	1,3519	0,0009 0
22	—	—	—	—	1,3528	0,0009 0
23	—	—	—	—	1,3537	0,0009 0
24	—	—	—	—	1,3546	0,0009 0
25	—	—	—	—	1,3555	0,0009 0
26	—	—	—	—	1,3564	0,0009 0
27	—	—	—	—	1,3573	0,0009 0
28	—	—	—	—	1,3582	0,0009 0
29	—	—	—	—	1,3591	0,0009 0
30	—	—	—	—	1,3600	0,0009 0

Таблица 3. Значение факторов и показателей преломления при определении концентрации растворов новокаина, новокаинамида

Концентрация, % массовые	Наименование препарата			
	новокаин		новокаинамид	
	n	F	n	F
1	1,3352	0,0022 1	1,3353	0,0023 0
2	1,3374	0,0022 1	1,3376	0,0023 0
3	1,3396	0,0022 1	1,3399	0,0023 0
4	1,3418	0,0022 1	1,3422	0,0023 0
5	1,3440	0,0022 0	1,3445	0,0023 0
6	1,3462	0,0022 0	1,3468	0,0023 0
7	1,3484	0,0022 0	1,3495	0,0023 0
8	1,3506	0,0022 0	1,3514	0,0023 0
9	1,3528	0,0022 0	1,3540	0,0023 0
10	1,3350	0,0022 0	1,3560	0,0023 0

Примечание. n — показатель преломления водного раствора препарата; F — фактор водного раствора препарата (величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации раствора на 1%).

Таблица 4. Коэффициенты увеличения объема водного раствора при растворе-нии лекарственных веществ

Лекарственное вещество, г	Коэффициент увеличения объема, мл/г
Глюкоза безводная	0,64
Глюкоза (содержание воды 10%)	0,69
Гексаметилентетрамин	0,78
Кальция глюконат	0,50
Кальция хлорид	0,58
Кислота аскорбиновая	0,61
Кофеин-бензоат натрия	0,65
Магния сульфат	0,50
Натрия хлорид	0,33
Новокаинамид♠	0,83
Эуфиллин	0,70

Таблица 5. Таблица расчетов для приготовления концентрированных растворов в массообъемном измерении (на 1 л раствора)

Лекарственное вещество	Концентрация раствора, %	Плотность, г/мл	Количество	
			вещества, г	воды, мл
Глюкоза	5	0,0182	50,0	968,0
	10	1,0341	100,0	934,0
	20	1,0680	200,0	869,0
	40	1,1498	400,0	749,0
Гексаметилентетрамин	10	1,0212	100,0	921,0
	20	1,0421	200,0	842,0
	40	1,0880	400,0	688,0
Кальция глюконат	10	1,0441	100,0	944,0
Кальция хлорид	5	1,0202	50,0	970,0
	10	1,0411	100,0	941,0
	20	1,0780	200,0	878,9
	50	1,2066	500,0	707,0
Кислота аскорбиновая	5	1,0180	50,0	968,0
Кофеин-бензоат натрия	10	1,0341	100,0	934,0
	20	1,0730	200,0	873,0
Магния сульфат	10	1,0481	100,0	948,0
	20	1,0930	200,0	893,0
	25	1,1159	250,0	866,0

Таблица 6. Зависимость плотностей водных растворов кислот, гидроксидов, аммиака и глицерина от концентраций (при температуре 20 °С)**Растворы серной кислоты**

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,2515	68,0	1,5874
1,0	1,0051	35,0	1,2599	69,0	1,5989
2,0	1,0118	36,0	1,2684	70,0	1,6105

3,0	1,0184	37,0	1,2769	71,0	1,6221
4,0	1,0250	38,0	1,2855	72,0	1,6338
5,0	1,0317	39,0	1,2941	73,0	1,6456
6,0	1,0385	40,0	1,3028	74,0	1,6574
7,0	1,0453	41,0	1,3116	75,0	1,6692
8,0	1,0522	42,0	1,3205	76,0	1,6810
9,0	1,0591	43,0	1,3294	77,0	1,6927

Продолжение табл. 6

10,0	1,0661	44,0	1,3384	78,0	1,7042
11,0	1,0731	45,0	1,3476	79,0	1,7158
12,0	1,0802	46,0	1,3569	80,0	1,7272
13,0	1,0874	47,0	1,3663	81,0	1,7383
14,0	1,0947	48,0	1,3758	82,0	1,7491
15,0	1,1020	49,0	1,3854	83,0	1,7594
16,0	1,1094	50,0	1,3951	84,0	1,7693
17,0	1,1168	51,0	1,4049	85,0	1,7786
18,0	1,1243	52,0	1,4148	86,0	1,7872
19,0	1,1318	53,0	1,4248	87,0	1,7951
20,0	1,1394	54,0	1,4350	88,0	1,8022
21,0	1,1471	55,0	1,4453	89,0	1,8087
22,0	1,1548	56,0	1,4557	90,0	1,8144
23,0	1,1626	57,0	1,4662	91,0	1,8195
24,0	1,1704	58,0	1,4768	92,0	1,8240
25,0	1,1783	59,0	1,4875	93,0	1,8279
26,0	1,1862	60,0	1,4983	94,0	1,8312
27,0	1,1942	61,0	1,5091	95,0	1,8337
28,0	1,2023	62,0	1,5200	96,0	1,8355
29,0	1,2104	63,0	1,5310	97,0	1,8364
30,0	1,2185	64,0	1,5421	98,0	1,8361
31,0	1,2267	65,0	1,5533	99,0	1,8342
32,0	1,2349	66,0	1,5646	100,0	1,8305
33,0	1,2432	67,0	1,5760	—	—

Значения α

Pt	α	Pt	α	Pt	α
-----------	----------------------------	-----------	----------------------------	-----------	----------------------------

1,0000	0,0002 1	1,3000	0,0007 5	1,6000	0,0009 1
1,0500	0,0003 7	1,3500	0,0007 8	1,6500	0,0009 5
1,1000	0,0005 0	1,4000	0,0007 9	1,7000	0,0009 9
1,1500	0,0006 1	1,4500	0,0008 2	1,7500	0,0010 7
1,2000	0,0006 8	1,5000	0,0008 5	1,8000	0,0010 9
1,2500	0,0007 3	1,5500	0,0008 8	—	—

Продолжение табл. 6

Растворы азотной кислоты

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,2071	67,0	1,4048
1,0	1,0036	35,0	1,2140	68,0	1,4091
2,0	1,0091	36,0	1,2205	69,0	1,4134
3,0	1,0146	37,0	1,2270	70,0	1,4176
4,0	1,0201	38,0	1,2335	71,0	1,4218
5,0	1,0256	39,0	1,2399	72,0	1,4258
6,0	1,0312	40,0	1,2463	73,0	1,4298
7,0	1,0369	41,0	1,2527	74,0	1,4337
8,0	1,0427	42,0	1,2591	76,0	1,4375
9,0	1,0485	43,0	1,2655	77,0	1,4413
10,0	1,0543	44,0	1,2719	78,0	1,4450
11,0	1,0602	45,0	1,2783	79,0	1,4486
12,0	1,0661	46,0	1,2847	80,0	1,4521
13,0	1,0721	47,0	1,2911	81,0	1,4555
14,0	1,0781	48,0	1,2975	82,0	1,4589
15,0	1,0842	49,0	1,3040	83,0	1,4622
16,0	1,0903	50,0	1,3100	84,0	1,4655
17,0	1,0964	51,0	1,3160	85,0	1,4686
18,0	1,1026	52,0	1,3219	86,0	1,4716
19,0	1,1088	53,0	1,3278	87,0	1,4745
20,0	1,1150	54,0	1,3336	88,0	1,4773
21,0	1,1213	55,0	1,3393	89,0	1,4800
22,0	1,1276	56,0	1,3449	90,0	1,4826
23,0	1,1340	57,0	1,3505	91,0	1,4850
24,0	1,1404	58,0	1,3560	92,0	1,4873
25,0	1,1469	59,0	1,3614	93,0	1,4892
26,0	1,1534	60,0	1,3667	94,0	1,4912
27,0	1,1600	61,0	1,3719	95,0	1,4932
28,0	1,1666	62,0	1,3769	96,0	1,4952

29,0	1,1733	63,0	1,3818	97,0	1,4974
30,0	1,1800	63,0	1,3866	98,0	1,5008
31,0	1,1867	64,0	1,3913	99,0	1,5056
32,0	1,1934	65,0	1,3959	100,0	1,5120
33,0	1,2002	66,0	1,4004	—	—

*Продолжение табл. 6***Значения α**

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
1,0000	0,0002 1	1,2000	0,0008 1	1,4000	0,0014 4
1,0500	0,0003 6	1,2500	0,0009 6	1,4500	0,0016 2
1,1000	0,0005 0	1,3000	0,0011 2	1,5000	0,0017 5
1,1500	0,0006 6	1,3500	0,0012 8	—	—

Раствор хлористоводородной кислоты

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	14,0	1,0675	28,0	1,1392
1,0	1,0032	15,0	1,0725	29,0	1,1443
2,0	1,0082	16,0	1,0776	30,0	1,1493
3,0	1,0132	17,0	1,0827	31,0	1,1544
4,0	1,0181	18,0	1,0878	32,0	1,1593
5,0	1,0230	19,0	1,0929	33,0	1,1643
6,0	1,0279	20,0	1,0980	34,0	1,1691
7,0	1,0327	21,0	1,1031	35,0	1,1741
8,0	1,0376	22,0	1,1083	36,0	1,1789
9,0	1,0425	23,0	1,1135	37,0	1,1837
10,0	1,0474	24,0	1,1187	38,0	1,1885
11,0	1,0526	25,0	1,1239	39,0	1,1933
12,0	1,0574	26,0	1,1290	40,0	1,1980
13,0	1,0624	27,0	1,1342	—	—

Значения α

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
1,0000	0,0002 1	1,0600	0,0003 6	1,1200	0,0005 2
1,0200	0,0002 6	1,0800	0,0004 1	1,1400	0,0005 7
1,0400	0,0003 1	1,1000	0,0004 6	1,1600	0,0006 4
—	—	—	—	1,1800	0,0007 0

Продолжение табл. 6

Растворы уксусной кислоты

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,0428	68,0	1,0678
1,0	0,9996	35,0	1,0438	69,0	1,0682
2,0	1,0012	36,0	1,0449	70,0	1,0685
3,0	1,0025	37,0	1,0459	71,0	1,0687
4,0	1,0040	38,0	1,0469	72,0	1,0690
5,0	1,0055	39,0	1,0479	73,0	1,0693
6,0	1,0069	40,0	1,0488	74,0	1,0694
7,0	1,0083	41,0	1,0498	75,0	1,0696
8,0	1,0097	42,0	1,0507	76,0	1,0698
9,0	1,0111	43,0	1,0516	77,0	1,0699
10,0	1,0125	44,0	1,0525	78,0	1,0700
11,0	1,0139	45,0	1,0534	79,0	1,0700
12,0	1,0154	46,0	1,0542	80,0	1,0700
13,0	1,0168	47,0	1,0551	81,0	1,0699
14,0	1,0182	48,0	1,0559	82,0	1,0698
15,0	1,0195	49,0	1,0567	83,0	1,0696
16,0	1,0209	50,0	1,0575	84,0	1,0693
17,0	1,0223	51,0	1,0582	85,0	1,0689
18,0	1,0236	52,0	1,0590	86,0	1,0685
19,0	1,0250	53,0	1,0597	87,0	1,0680
20,0	1,0263	54,0	1,0604	88,0	1,0675
21,0	1,0276	55,0	1,0611	89,0	1,0668
22,0	1,0288	56,0	1,0618	90,0	1,0661
23,0	1,0301	57,0	1,0624	91,0	1,0652
24,0	1,0313	58,0	1,0631	92,0	1,0643
25,0	1,0326	59,0	1,0637	93,0	1,0632
26,0	1,0338	60,0	1,0642	94,0	1,0619
27,0	1,0349	61,0	1,0648	95,0	1,0605
28,0	1,0361	62,0	1,0653	96,0	1,0588

29,0	1,0372	63,0	1,0658	97,0	1,0570
30,0	1,0384	64,0	1,0662	98,0	1,0549
31,0	1,0395	65,0	1,0666	99,0	1,0524
32,0	1,0406	66,0	1,0671	100,0	1,0498
33,0	1,0417	67,0	1,0675	—	—

*Продолжение табл. 6***Значения α**

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
1,0000	0,0002 0	1,0300	0,0005 1	1,0600	0,0008 2
1,0100	0,0003 1	1,0400	0,0006 3	1,0700	0,0009 9
1,0200	0,0004 2	1,0500	0,0007 3	—	—

Растворы аммиака

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	12,0	0,9501	24,0	0,9101
1,0	0,9939	13,0	0,9466	25,0	0,9070
2,0	0,9895	14,0	0,9430	26,0	0,9040
3,0	0,9852	15,0	0,9398	27,0	0,9010
4,0	0,9811	16,0	0,9362	28,0	0,8980
5,0	0,9770	17,0	0,9329	29,0	0,8950
6,0	0,9730	18,0	0,9295	30,0	0,8920
7,0	0,9690	19,0	0,9261	31,0	0,8890
8,0	0,9651	20,0	0,9229	32,0	0,8860
9,0	0,9612	21,0	0,9195	33,0	0,8828
10,0	0,9575	22,0	0,9164	34,0	0,8799
11,0	0,9539	23,0	0,9131	35,0	0,8765

Значения α

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
----------	----------	----------	----------	----------	----------

1,0000	0,0002 0	0,9500	0,0003 6	0,9000	0,0006 0
0,9900	0,0001 9	0,9400	0,0004 1	0,8900	0,0006 3
0,9800	0,0002 2	0,9300	0,0004 4	0,8800	0,0006 6
0,9700	0,0002 6	0,9200	0,0005 0	—	—
0,9600	0,0003 0	0,9100	0,0005 6	—	—

Продолжение табл. 6

Растворы гидроксида натрия

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	17,0	1,1861	34,0	1,3696
1,0	1,0095	18,0	1,1972	35,0	1,3799
2,0	1,0207	19,0	1,2082	36,0	1,3900
3,0	1,0318	20,0	1,2191	37,0	1,4001
4,0	1,0428	21,0	1,2301	38,0	1,4101
5,0	1,0538	22,0	1,2411	39,0	1,4201
6,0	1,0648	23,0	1,2520	40,0	1,4300
7,0	1,0758	24,0	1,2629	41,0	1,4398
8,0	1,0869	25,0	1,2738	42,0	1,4494
9,0	1,0979	26,0	1,2848	43,0	1,4590
10,0	1,1089	27,0	1,2956	44,0	1,4685
11,0	1,1199	28,0	1,3064	45,0	1,4779
12,0	1,1309	29,0	1,3172	46,0	1,4873
13,0	1,1419	30,0	1,3279	47,0	1,4970
14,0	1,1530	31,0	1,3385	48,0	1,5065
15,0	1,1641	32,0	1,3490	49,0	1,5159
16,0	1,1751	33,0	1,3594	50,0	1,5253

Значения α

ρt	α	ρt	α	ρt	α
1,0000	0,0002 2	1,2000	0,0005 3	1,4000	0,0006 6
1,0500	0,0003 4	1,2500	0,0005 7	1,4500	0,0006 8
1,1000	0,0004 3	1,3000	0,0006 0	1,5000	0,0007 2

1,1500	0,0004 8	1,3500	0,0006 3	—	—
--------	-------------	--------	-------------	---	---

*Продолжение табл. 6***Растворы гидроксида калия**

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	17,0	1,1566	34,0	1,3300
1,0	1,6073	18,0	1,1663	35,0	1,3408
2,0	1,0164	19,0	1,1761	36,0	1,3516
3,0	1,0255	20,0	1,1859	37,0	1,3625
4,0	1,0346	21,0	1,1958	38,0	1,3735
5,0	1,0438	22,0	1,2058	39,0	1,3845
6,0	1,0530	23,0	1,2158	46,0	1,3956
7,0	1,0622	24,0	1,2258	41,0	1,4068
8,0	1,0714	25,0	1,2360	42,0	1,4180
9,0	1,0807	26,0	1,2462	43,0	1,4293
10,0	1,0901	27,0	1,2564	44,0	1,4407
11,0	1,0994	28,0	1,2667	45,0	1,4521
12,0	1,1088	29,0	1,2771	46,0	1,4635
13,0	1,1183	30,0	1,2876	47,0	1,4750
14,0	1,1278	31,0	1,2981	48,0	1,4866
15,0	1,1374	32,0	1,3087	49,0	1,4983
16,0	1,1470	33,0	1,3193	50,0	1,5099

Значения α

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
1,0000	0,0002 0	1,2000	0,0005 2	1,4000	0,0006 8
1,0500	0,0003 0	1,2500	0,0005 4	1,4500	0,0007 0
1,1000	0,0004	1,3000	0,0005	1,5000	0,0007

	0		8		4
1,1500	0,0004 7	1,3500	0,0006 3	—	—

Окончание табл. 6

Растворы глицерина

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,0833	68,0	1,1752
1,0	1,0066	35,0	1,0860	69,0	1,1780
2,0	1,0030	36,0	1,0887	70,0	1,1808
3,0	1,0053	37,0	1,0914	71,0	1,1836
4,0	1,0077	38,0	1,0941	72,0	1,1863
5,0	1,0101	39,0	1,0968	73,0	1,1890
6,0	1,0125	40,0	1,0995	74,0	1,1917
7,0	1,0149	41,0	1,1022	75,0	1,1944
8,0	1,0173	42,0	1,1049	76,0	1,1971
9,0	1,0197	43,0	1,1075	77,0	1,1996
10,0	1,0221	44,0	1,1102	78,0	1,2025
11,0	1,0246	45,0	1,1122	79,0	1,2052
12,0	1,0271	46,0	1,1155	80,0	1,2079
13,0	1,0295	47,0	1,1182	81,0	1,2106
14,0	1,0320	48,0	1,1209	82,0	1,2133
15,0	1,0345	49,0	1,1236	83,0	1,2160
16,0	1,0370	50,0	1,1263	84,0	1,2187
17,0	1,0395	51,0	1,1290	85,0	1,2214
18,0	1,0420	52,0	1,1317	86,0	1,2241
19,0	1,0445	53,0	1,1344	87,0	1,2268
20,0	1,0470	54,0	1,1371	88,0	1,2294
21,0	1,0495	55,0	1,1398	89,0	1,2320
22,0	1,0520	56,0	1,1425	90,0	1,2347
23,0	1,0545	57,0	1,1452	91,0	1,2374
24,0	1,0571	58,0	1,1479	92,0	1,2401
25,0	1,0597	59,0	1,1506	93,0	1,2428
26,0	1,0622	60,0	1,1533	94,0	1,2455
27,0	1,0648	61,0	1,1560	95,0	1,2582
28,0	1,0674	62,0	1,1587	96,9	1,2508
29,0	1,0700	63,0	1,1614	97,0	1,2534
30,0	1,0727	64,0	1,1642	98,0	1,2559

31,0	1,0753	65,0	1,1670	99,0	1,2584
32,0	1,0780	66,0	1,1697	100,0	1,2609
33,0	1,0806	67,0	1,1724	—	—

Значения α

ρ_t	α	ρ_t	α	ρ_t	α
1,0000	0,0002 1	1,1000	0,0004 2	1,2000	0,0006 0
1,0500	0,0003 5	1,1500	0,0005 2	1,2500	0,0006 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).
2. Государственная фармакопея СССР. — XI изд., вып. 1, 2. — М.: Медицина, 1989.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XII изд. — Ч. 1. — М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XIII изд. / <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey> (дата обращения 18.09.2015).
5. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
6. ОСТ 64-02-003-2002. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения.
7. Быков В.А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н. Фармацевтическая технология. Руководство к лабораторным занятиям. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. — М.: Академия, 2006.
9. Краснюк И.И., Демина Н.Б., Скатков С.А. Биофармацевтические аспекты преподавания фармацевтической технологии // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 45–47.
10. Демина Н.Б., Демин М.С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов // Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. — М.: Изд-во «Перо», 2015.
11. Демина Н.Б. Разработка технологии производства таблеток //

Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. — М.: Изд-во «Перо», 2015. — С. 83–134.

12. *Демина Н.Б., Скатков С.А., Тенцова А.И.* Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 37–41.
13. *Анурова М.Н., Демина Н.Б.* Мягкие лекарственные формы: типы, характеристика, регламентация // Фармация. — 2014. — С. 54–59.

14. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. — Т. 49. — № 9. — 2015. — С. 57–64.
15. European Pharmacopoeia 7.0 ed. — 2010.
16. British Pharmacopoeia. — London, 2009.
17. United States Pharmacopoeia and National Formulary. USP 31/NF 26, 2008.
18. Антонина Ивановна Тенцова — эпоха в фармации / под ред. Н.Д. Бунятян, Н.Б. Деминой, Г.С. Киселевой, И.И. Краснюка. — М.: Изд-во «Перо», 2014.

Учебное издание

Краснюк Иван Иванович
Демина Наталья Борисовна
Анурова Мария Николаевна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
Руководство к практическим занятиям

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В.*

Андреева Научный редактор

И.В. Кислицына Редактор

А.А. Фомин

Выпускающий редактор *Н.А. Галахова*

Менеджер проекта *А.М. Страхова*

Корректоры *М.Ю. Никитина, Я.Ю.*

Попова Подготовка оригинал-макета *С.И.*

Евдокимов Дизайн обложки *Д.Т.*

Халмурзина

Технолог *О.А. Ильина*

Подписано в печать 26.05.2017. Формат 60×90 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем 23 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр.

4.

Тел.: 8 (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-4216-6

9 785970 442166 >

В учебном пособии рассмотрены технологические основы получения готовых лекарственных форм, указаны контрольные точки технологических процессов, даны схемы стандартного оборудования, описаны показатели качества готовых лекарственных форм, методики их определения и нормативы, а также представлены инструменты и обучающие задачи с эталонами решения, тесты по наиболее важным разделам фармацевтической технологии.

Учебное пособие предназначено студентам фармацевтических вузов и отделений.

