**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ОДЕСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»**

**ІНСТИТУТ ХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ І ФАРМАЦІЇ  
Кафедра фармації**

**«ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ І УПАКОВКА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ»**

**Методичні вказівки до лабораторних занять**

**Для студентів спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація**

**Освітньо-професійна програма «Технології фармацевтичних препаратів»**

**ОДЕСА 2023**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ОДЕСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»**

**ІНСТИТУТ ХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ І ФАРМАЦІЇ  
Кафедра фармації**

**" ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ І УПАКОВКА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ "**

**Методичні вказівки до лабораторних занять**

**для студентів спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація**

**Освітньо-професійна програма «Технології фармацевтичних препаратів»**

**Затверджено**

**на засіданні кафедри**

**протокол № від**

**ОДЕСА 2023**

Методичні вказівки до лабораторних занять з курсу «Промислова технологія і упаковка фармацевтичних препаратів» для студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація / укладач: С.І.Марченко. Одеса: НУ «ОП», 2023 -51 с.

Укладач ст..викл. кафедри ОФТ Марченко Світлана Іванівна

Відповідальний за випуск к.х.н., доц.. Гайдаржи І.І.

Зміст

[Вступ 4](#_Toc463341332)

[Лабораторне заняття № 1 “Технологічна схема виробництва” 5](#_Toc463341333)

[Лабораторне заняття № 2 «Апаратурна схема виробництва» 10](#_Toc463341334)

[Лабораторне заняття № 3 «Вивчення властивостей порошкоподібних субстанцій. Виготовлення складних порошків» 12](#_Toc463341335)

[Лабораторне заняття № 4 «Стадія гранулювання у виробництві таблеток. Виготовлення маси для таблетування» 17](#_Toc463341336)

[Лабораторне заняття № 5 « Розчини водні. Сиропи » 21](#_Toc463341337)

[Лабораторне заняття № 6 «Екстракційні процеси - основа виробництва галенових препаратів. Виробництво екстрактів методом циркуляційного екстрагування» 25](#_Toc463341338)

[Лабораторне заняття № 7 «Екстрагенти . Виробництво екстрактів методом швидкоплинної реперколяції» 28](#_Toc463341339)

[Лабораторне заняття № 8 «Мазі» 32](#_Toc463341340)

[Лабораторне заняття № 9 «Стерильні лікарські форми» 36](#_Toc463341341)

[Лабораторне заняття № 10 «Розчини високомолекулярних сполук (ВМС)» 40](#_Toc463341342)

[Лабораторне заняття №11 «Суспензії» 42](#_Toc463341343)

[Лабораторне заняття №12 «Спиртові розчини» 45](#_Toc463341344)

[Лабораторне заняття № 13 «Приготування таблеток» 49](#_Toc463341345)

# Вступ

Важливим завданням будь-якої держави є збереження здоров'я нації, яке неможливе без якісного медичного обслуговування та власної фармацевтичної бази.

Основу фармацевтичної індустрії складають, в першу чергу, промислові підприємства з випуску готових лікарських засобів.

Головне завдання фахівця - технолога - створення лікарських форм з максимальним терапевтичним ефектом, мінімальною побічною дією і зручних при використанні хворими.

В основу лабораторних занять з промислової технології фармацевтичних препаратів покладено принцип самостійної роботи студентів, який вимагає попередньої теоретичної підготовки з виконуючих робіт.

Методичні вказівки до лабораторних занять з курсу «Промислова технологія та упаковка фармацевтичних препаратів» включають короткий теоретичний матеріал з приготування препаратів з рослинної сировини, а також різних лікарських форм. До кожного заняття дані методики отримання лікарських препаратів і контрольні питання для самопідготовки.

# Лабораторне заняття № 1 “Технологічна схема виробництва”

*Мета*: освоїти складання розділу технологічного регламенту виробництва “Технологічна схема виробництва”.

*Контрольні запитання для самопідготовки*:

1. Поняття технологічного регламенту виробництва.
2. Що таке стадія и операція технологічного процесу.
3. Поняття технологічної схеми виробництва.
4. Стадії в технологічній схемі і їх позначення.

*План:*

Скласти технологічну схему виробництва за одним із запропонованих варіантів виробництва.

*Інформаційний матеріал.*

*Технологічний регламент* – це нормативний документ, у якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виготовлення лікарських засобів.

На основі технологічного регламенту здійснюється серійне виробництво хіміко – фармацевтичної продукції.

Технологічний процес виробництва лікарських засобів складається з окремих стадій виробництва, що слідують одна за одною.

*Стадія виробництва* – сукупність технологічних операцій, що приводять до отримання проміжного продукту (на кінцевій стадії – готового продукту). Наприклад, процес отримання пігулок включає наступні виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, в свою чергу, уявляє собою сполучення ряду послідовних технологічних операцій.

*Технологічна операція* – частина технологічного процесу, що пов’язана з обслуговуванням одного з основних видів обладнання. Наприклад, у виробництві пігулок такими операціями є: подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулюванню та ін.

*Технологічна схема* виробництва повинна наочно (графічно у вигляді блок-схеми) відображати послідовність виконання робіт на даному виробництві з розподілом їх за стадіями і операціями технологічного процесу, зазначенням основних матеріальних і енергетичних комунікацій (надходження сировини, подання пари, води, місць утворення відходів, стічних вод, викидів в атмосферу).

Технологічна операція відображається окремо із зазначенням належності до певної стадії. Кожна стадія і операція повинні характеризуватись найменуванням і індексом. що їх позначає, який складається з умовного позначення і порядкового номеру. Нумерація стадій здійснюється у порядку їх виконання за технологічним процесом, починаючи з надходження і підготовки сировини і закінчуючи відвантаженням готової продукції. В технологічній схемі користуються такими позначками стадій:

“ВР” – стадії допоміжних робіт

“ТП” – стадії основного технологічного процесу

“ПВ” – стадії переробки відходів, що використовуються

“ЗНВ” – стадії знешкодження відходів

“УМО” – стадії упаковки, маркірування і відвантаження готового продукту.

Якщо допоміжні роботи (розчинення та сушка сировини , приготування розчинів заданої концентрації ) здійснюють в окремому обладнанні для однієї стадії основного технологічного процесу, то такі допоміжні роботи включають в цю стадію основного технологічного процесу .

Як приклад розглянемо технологічну схему виробництва таблеток Раунатину 0,002г .

Опис технологічного процесу одержання таблеток Раунатину

Вся сировина, що надходить на виробництво таблеток Раунатину, підлягає просіванню і зважуванню . Для просіювання використовується обертально - вібраційне сито. Частина відваженої і просіяної сировини збирається в герметичні контейнери і передається на приготування зв’язуючого розчину, решта сировини надходить на приготування маси для таблетування .

Стадія отримання маси для таблетування складається наступних операцій:

- змішування і зволоження ;

- вологе гранулювання ;

- сушіння вологих гранул ;

- сухе гранулювання ;

- опудрювання грануляту .

Змішування і зволоження маси здійснюють в змішувачі з двома зет -подібними лопатями. Спочатку перемішують сухі порошки - цукор , глюкозу , крохмаль картопляний, раунатин протягом 10 хвилин , після чого заливають у змішувач зволожувач - 10% крохмальний клейстер і знову отриману масу ретельно перемішують протягом 30 хвилин. Після перемішування вологу масу за допомогою перекидного механізму вивантажують із змішувача і передають на операцію вологого гранулювання .

Гранулювання вологої маси виробляють на грануляторі зі змінним циліндром з отворами діаметром 4 мм. Волога маса протирається через отвори циліндра.

Після гранулювання вологі гранули надходять на сушіння . Для сушіння гранул передбачено сушильну шафу поличного типу з калориферним обігрівом і примусовою циркуляцією підігрітого повітря. Вологі гранули висушують при температурі 40 градусів до залишкової вологості 3,5%. Тривалість сушіння 10 годин. Висушені гранули передають на операцію сухого гранулювання .

Для цього гранули завантажують у робочу камеру гранулятора, де вони шнеками продавлюються через отвори сітки діаметром 2 мм. Отримані гранули передають на просів за допомогою вібраційно -обертального сита.

Однорідні висушені гранули після просіювання надходять на змішування з ковзними речовинами - стеаратом кальцію і стеариновою кислотою. При цьому проводиться операція опудрювання грануляту . Після проведення попереднього аналізу готова суміш просувається на таблетування .

Таблетування здійснюється на спеціальних пресах, званих таблетковими машинами. Основними частинами таблеткової машини є пресуючі штампи - пуансони (верхній і нижній) і матриця з отворами - гніздами.

Отримання якісних таблеток залежить від фізико - хімічних властивостей гранул, зв'язуючих і ковзних речовин, залишкової вологості, розміру гранул, якості прес - інструменту, тиску і швидкості пресування.

У процесі таблетування кожні 10-15 хвилин перевіряють середню масу таблеток зважуванням 10 таблеток порізно, при цьому 2 таблетки можуть мати відхилення від середньої маси, що перевищують зазначений відсоток, але не більше, ніж в 2 рази.

Міцність, розпадання, кількісне визначення, розчинення проводять відповідно до ГФХI, вип.2 . Зовнішній вигляд таблеток контролюють переглядом з обох сторін не менше 40 таблеток через кожні 30 хвилин.

Після закінчення процесу таблетування таблетки поміщають в установку для знепилювання, забезпечену пилососом.

Покриття таблеток - ядер оболонкою здійснюється в дражирувальних казанах з виконанням ряду послідовних операцій:

- приготування не пофарбованої суспензії ;

- нашарування на таблетки оболонки з не пофарбованої суспензії ;

- приготування пофарбованої суспензії ;

- нашарування на таблетки оболонки з пофарбованої суспензії ;

- приготування глянцевої суміші;

- нанесення глянцю на таблетки .

Незабарвлену суспензію готують на основі цукрового сиропу з додаванням полівінілпіролідону, аеросилу, магнію карбонату основного і титану діоксиду .

Таблетки Раунатину масою 0,08 г після завантаження в дражирувальний казан поливають не пофарбованою суспензією і потім сушать їх за допомогою теплого повітря при температурі 50 град.

Процес нашарування оболонки з не пофарбованої суспензії ведуть до отримання таблеток середньою масою 0,12 г, після чого таблетки вивантажують з дражирувального казана і сушать на деках.

Забарвлену суспензію, як і незабарвлену, також готують на основі цукрового сиропу з додаванням церулезума , аеросилу і магнію карбонату основного .

Висушені таблетки Раунатину в оболонці з не пофарбованої суспензії масою 0,12 г завантажують у дражирувальний казан, поливають пофарбованою суспензією і сушать за допомогою теплого повітря з температурою 55 град.

Процес нашарування оболонки з пофарбованої суспензії ведуть до отримання таблеток середньою масою 0,16 м. По досягненні середньої маси 0,16 г на таблетки безпосередньо в дражирувальних казанах наносять глянець. Глянцювальна суміш складається з воску, вазелінового масла і тальку .

Готові глянцьовані таблетки вивантажують на деки для рівномірного охолодження, після чого передають на стадію фасування і упаковки.

Таблетки Раунатину 0,002 г, вкриті оболонкою, фасують і упаковують по 10 штук в контурну чарункову упаковку з плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої .

*Технологічна схема виробництва пігулок Раунатину 0,002г*

ВР 1 Підготовка сировини

ВР 1.1 Зважування

ВР 1.2 Приготування зволожувача

ТП 2 Приготування маси

для таблетування

ТП 2.1 Змішування і зволоження

ТП 2.2 Вологе гранулювання

ТП 2.3 Сушіння вологих гранул

ТП 2.4 Сухе гранулювання

ТП 2.5 Опудрювання гранул

ТП 3 Таблетування

ТП 3.1 Таблетування

ТП 3.2 Знепилення таблеток

ТП 4 Нанесення оболонки

на таблетки

Приготування незабарвленої суспензії

ТП 4.1

Нанесення на таблетки незабарвленої суспензії

ТП 4.2

Приготування забарвленої суспензії

ТП 4.3

ТП 4.4

Нанесення на таблетки забарвленої суспензії

ТП 4.5

Приготування глянцювальної суміші

ТП 4.6

Нанесення глянцю на таблетки

УМО 5

Фасування і пакування таблеток

УМО5.1

Фасування таблеток

УМО5.2

Пакування таблеток

***Література***

1. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарськіх засобів. Зміст, порядок розробки, узгодженням та погодження матеріалів. ГНД 09-001-98.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. Т.1. М.: Медицина,1980-390с.
3. Исходные данные на проектирование производства таблеток Раунатина на Запорожском ХФЗ,"Южмедбиосинтез", Одесса, 1993.

# Лабораторне заняття № 2 «Апаратурна схема виробництва»

*Мета* : освоїти складання розділу технологічного регламенту " Апаратурна схема виробництва і специфікація обладнання ".

*Контрольні запитання для самопідготовки :*

1 Характеристика апаратурної схеми виробництва.

2 Науково - технічна документація, яка регламентує зображення устаткування і приладів на апаратурній схемі.

3 Вимоги, які ставляться до устаткування фармацевтичного виробництва.

*План :*

Скласти апаратурну схему виробництва і специфікацію обладнання для стадії приготування маси для таблетування виробництва таблеток методом вологої грануляції.

*Інформаційний матеріал.*

Розділ регламенту " Апаратурна схема виробництва та специфікація обладнання " включає в себе креслення апаратурної схеми і специфікацію обладнання.

На кресленні апаратурної схеми показують все технологічне обладнання, включаючи допоміжне ( сховища - збірники, мірники, теплообмінники , насоси, спеціальні транспортні пристосування ) .

Обладнання, яке використовується в декількох виробництвах підприємства, в апаратурній схемі не наводиться (Приклад: складські ємності цеху, централізовані станції для отримання інертного газу, водню, кисню). У цьому випадку на кресленні наводять стрілку з написом, звідки надходить сировина, стиснене повітря, азот.

У технологічних процесах з великою кількістю використовуваного устаткування і приладів апаратурну схему допускається викреслювати для кожної стадії окремо. Обладнання та прилади зображують і нумерують на кресленні в послідовності, що відображає хід технологічного процесу. Все обладнання на схемі нумерують, використовуючи буквене позначення типу обладнання (індексу ) з додаванням арабської цифри, що позначає номер за схемою. Умовні позначення обладнання і приладів повинні відповідати стандартам ЕСКД. У разі відсутності стандартного умовного графічного позначення використовується довільне позначення по можливості з відображенням конструктивних особливостей .

Обладнання, яке застосовується для виробництва лікарських препаратів, є одним з найбільш важливих елементів, які визначають якість продукції, що випускається .

До устаткування для фармацевтичного виробництва ставляться такі основні вимоги:

1 Обладнання повинно відповідати своєму призначенню і вимогам технологічного процесу. Воно повинно давати стабільні показники в процесі роботи.

2 Обладнання не повинно представляти ніякої небезпеки для продукції. Частини обладнання, що стикаються з продукцією, не повинні виділяти або абсорбувати речовини, які могли б вплинути на якість продукції.

3 Обладнання повинно дозволяти проводити його повну і ретельну очистку після роботи.

Для стадії приготування маси для таблетування виробництва таблеток методом вологої грануляції використовується обладнання у відповідності з таблицею.

Специфікація обладнання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Індекс та номер по схемі | Найменування | Матеріал робочої зони | Технічна характеристика |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ГФ10  ГФ26 | Змішувач для змішування і зволоження маси  Змішувач для опудрювання гранул | Сталь  12Х18Н10Т | Тип СМ-200 з сорочкою і двома Z-подібними горизонтально розташованими лопатевими валками, що обертаються в протилежні сторони з різними швидкостями. Робоча місткість 200л. Потужність приводу 4,5 кВт. Габаритні розміри, мм: 2285 \* 1330 \* 850. Виробник: м. Фастів, машинобудівний завод " Красный Октябрь ". |
| ГФ15 | Гранулятор для проведення вологої грануляції | Сталь  12Х18Н10Т | Продуктивність до 150 кг / г. Діаметр отворів сітки 4-5 мм. Споживана потужність 4,03 квт. Габарити, мм: 1014 \* 702 \* 1450. Виробник: Маріупольський завод технологічного обладнання. |
| СШ17 | Шафа сушильна для сушіння вологих гранул | Збірний, ст 3, алюм. | Шафа поличного типу з калориферним обігрівом і примусовою циркуляцією підігрітого повітря. Продуктивність по готовому продукту 9 кг / г. Габарити, мм: 570 \* 500 \* 1800. Виробник ФФ "Здоров'я". |
| ГФ20 | Гранулятор для проведення сухого гранулювання | Сталь 12Х18Н10Т | Установка призначена для отримання гранул з сухої маси. Продуктивність 150-1000 кг / г. Діаметр отворів сітки 2 мм. Споживана потужність 4,03 квт. Габарити, мм: 1014 \* 702 \* 1350. Виробник: Маріупольський завод технологічного обладнання. |

***Література***

1. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст , порядок розробки , узгодженням та затвердження. ГНД 09-001-98 .
2. Технологічне обладнання, що використовується в хіміко-фармацевтичній промисловості. Позначення умовно-графічні .ОСТ 64-043-87 , ГОСТ2.782 -96 , ГОСТ 2.788-74 , ГОСТ 2.791-74 , ГОСТ 2.792-74 , ГОСТ 2.795-80 .
3. Промышленная технология лекарств.Т1 , 2.Под ред. проф. В.И.Чуешова. Харьков : НФАУ , 2002 .
4. Исходные данные на проектирование производства таблеток Раунатина на Запорожском ХФЗ,"Южмедбиосинтез", Одесса, 1993.

**Лабораторне заняття № 3 «Вивчення властивостей порошкоподібних субстанцій. Виготовлення складних порошків»**

*Мета:*вивчення властивостей порошкоподібних лікарських речовин та визначення ролі різних властивостей сипучих речовин при виборі раціонального способу таблетування. Освоїти технологію приготування складних порошків.

*Контрольні запитання для самопідготовки:*

1. Дати характеристику основних фізико-хімічних властивостей порошкоподібних субстанцій. Яким чином ці речовини визначають технологію таблетуваня?
2. Який взаємозв’язок між фізико-хімічними та технологічними властивостями порошкоподібних речовин? Яким чином впливають технологічні властивості порошків на основні характеристики таблеткового пресу?
3. Як розраховується сипучість порошкоподібної маси?
4. Що характеризує таку властивість порошкоподібних речовин, як ковзання? Виконати розрахунок виштовхуючого зусилля при таблетуванні.

*План:*

1. Описати основні фізико-хімічні властивості порошкоподібних речовин. Навести приклади кристалічних речовин, які можуть пресуватися без попереднього гранулювання.
2. Пояснити, яким чином змочування, гігроскопічність та наявність кристалічної води в порошкоподібній масі відображається на якості отримуваних таблеток.
3. Показати, як можна змінити фракційний зміст порошків з метою покращення умов таблетування.
4. Дати пояснення технологічного процесу виготовлення складних порошків.

*Інформаційний матеріал*

Вивчення різних властивостей порошкоподібних лікарських речовин, що використовуються в виробництві таблеток, необхідно, так як ці властивості багато в чому попередньо визначають раціональний спосіб таблетування.

Основні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій розділяють на 2 великі групи: фізико-хімічні та технологічні.

**Фізико-хімічні властивості**

*Форма та розмір частинок.* Порошкоподібні лікарські субстанції – це грубо дисперсні системи, які мають частинки різних форм та розмірів. Більшість з них є кристалічними речовинами.

Існує 6 кристалічних систем: кубична, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінична, тетраклінічна. Відомо, що тільки речовини, які відносяться до кубічної системи, пресуються в таблетки без грануляції та допоміжних речовин(натрію хлориду, калію броміду).

Форму частинок встановлюють по відношенню середньої довжини частин до середньої ширини. При цьому частини умовно поділяють на три основні види: видовженні – відношення довжини до ширини - більш ніж 3:1; пластинчаті – довжина перевищує ширину та товщину, але не більш ніж в 3 рази; рівноосні – мають кулеподібну, багатограневу форму, близьку до ізодіаметричної.

Зазвичай порошки, які мають форму частин у вигляді паличок, характеризуються дрібнодисперсністью, добрим ущільненням та достатньою пористостю (анальгін, норсульфазол, акрихін та ін..). Порошки з рівноосною формою часточок - крупнодиспернсні, з малим ступенем ущільнення, малою пористостю (лактоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніша поверхня часточок порошку, тим більше скріплювання і менша сипучість, та навпаки.

Для таблетування важливе значення має такі властивості речовин, як: наявність кристалічної води, змочування та гігроскопічність.

*Змочування* порошкоподібних лікарських речовин - їх здатність взаємодіяти з різними рідинами, у т.ч. з водою. Практичне значення змочування полягає в тому, що в таблетку, отриману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, що прискорює розпадання таблетки.

*Гігроскопічність.* Якщо субстанція сильно гігроскопічна, то порошкоподібна маса підготовлена до таблетування, почне вбирати пари із повітря і розпливатися у воді, яка поглинається. Для запобігання цього застосовують допоміжні речовини – вологостимулятори.

*Кристалізаційна вода.* Молекули кристалічної води обумовлюють механічні ( міцність, пластичність) і термічні ( відношення до температури повітряного середовища) властивості кристалічної речовини й справляють значний вплив на його поведінку під тиском. Явище «цементація» також тісно пов’язане з наявністю кристалічної води в таблетованих субстанціях.

**Технологічні властивості**

До них відносять:

*Фракційний (гранулометричний) склад –* розподілення часток порошку за крупністю, справляє певний вплив на ступінь сипучості, а, внаслідок, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси отриманих таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якість характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, міцність).

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, підлягаючих таблетуванню, показали – більшість з них має в переважній кількості дрібну фракцію (менше 0.2мм) й отже має погану сипучість. Вони погано дозуються по об’єму на таблеткових машинах. Фракційний склад порошків можна змінити за допомогою направленого гранулювання, яке дозволяє отримати більш крупні фракції.

*Насипна (об’ємна) густина –* маса одиниці об’єму вільного насипного порошкоподібного матеріалу. Насипна густина залежить від форми, розміру, густини часток порошку (гранул), їх вологості. По значенню насипної густини можна прогнозувати об’єм матричного гнізда.

Але більш важливими технологічними властивостями є сипучість, пресуємість та ковзання.

 *Сипучість –* здатність порошкоподібної маси висипатися з завантажувальної воронки під силою власного тяжіння та забезпечу*є* рівномірне заповнення матричного гнізда. Матеріал, який має погану сипучість в воронці, прилипає до стінок, що порушує ритм його надходження до матриці. Це призводить до того,що задана маса і густина таблеток будуть коливатись. Сипучість розраховується за формулою:

m - маса наважки , кг

t - повний час досліду, с

20 - час утруски, с

Сипучість порошків може бути використана при виборі технології таблетування . Порошкоподібні суміші, що містять 80-100 % дрібної фракції (розмір часток менше 0,2 мм) , погано дозуються , тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до 15 %, можливе використання методу прямого пресування.

*Пресуємість порошку* - це здатність його частинок до когезії та адгезії під тиском. При цьому частки порошку як би спаюються , злипаються , зчіплюються між собою з утворенням однорідного твердого тіла. Пресуємість може бути оцінена по міцності таблетки на стиснення. Чим вище міцність таблетки, тим краще пресування таблеткової маси.

Встановлено , що для речовин з міцністю таблеток :

- вище 7 кг / см застосовуються чисті розчинники для процесу грануляції; якщо це крупнодисперсні порошки з гарною сипучістю, то вони пресуються безпосередньо, тобто прямим пресуванням;

- 4 - 7 кг / см досить застосування звичайних зв'язуючих речовин;

- 1 - 4 кг / см необхідно застосування високоефективних зв'язуючих речовин.

*Сила виштовхування таблеток з матриці*. Для виштовхування запресованої таблетки з матриці потрібно затратити силу, щоб подолати тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. З урахуванням величини сили виштовхування прогнозують добавки змазуючих речовин. Виштовхування запресованої таблетки здійснюють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі таблет-пресу реєструється зусилля виштовхування. Розрахунок виштовхуючого зусилля роблять за формулою:



Рвишт - тиск виштовхування, МПа;

Рман - показання манометра, МПа;

Sпл - площа плунжера, м;

Sбок - площа бічної поверхні таблетки, м.

 Площа бічної поверхні таблетки розраховується за формулою:

r - радіус таблетки, м;

h - висота таблетки, м.

**Технологія порошків**

 Порошки - тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного або декількох подрібнених речовин і що володіє властивістю сипучості. Залежно від складу порошки ділять на прості, які складаються з одного інгредієнта, і складні, що складаються з декількох інгредієнтів.

Порошки як лікарська форма мають ряд позитивних властивостей: простота технології; можливість регулювання ступеня дисперсності; відсутність наповнювачів; точність дозування; зручність застосування .

Порошкам властиві і недоліки: більш повільний терапевтичний вплив порівняно з рідинними лікарськими формами; подразнююча дія на слизову оболонку шлунково - кишкового тракту; вони легко піддаються впливам світла , вологи і кисню повітря.

*Блок-схема отримання порошків*

|  |
| --- |
| *Здрібнення вихідних речовин* |

|  |
| --- |
| *Розділення часток порошку по розмірам* |

|  |
| --- |
| *Змішування окремих компонентів* |

|  |
| --- |
| *Фасування та упакування* |

Машини для подрібнення лікарських речовин вибираються з урахуванням фізико - хімічних властивостей матеріалу, розміру часток вихідного і кінцевого продукту.

У разі отримання складних порошків подрібнення починають із крупнокристалічної речовини. Нерідко при подрібненні користуються спеціальними прийомами. Наприклад, більше тонке подрібнення деяких лікарських речовин досягається в присутності індиферентних речовин (сахароза, лактоза). Іноді додають летучі рідини (етанол ). Прикладом може служити подрібнення камфори в присутності етанолу. При випаровуванні етанолу відбувається явище рекристалізації і камфора розподіляється у вигляді найдрібніших частинок по всій масі порошку.

Для розділення часток порошку за розмірами використовують відповідне сито. При просіюванні сумішей через отвори сита проходять частинки більш дрібні і які володіють більшою питомою масою. Потім відсіваються більш легкі і більш великі частки .

Змішування порошків здійснюють в змішувачах. Всі компоненти засипають у змішувач і перемішують до отримання однорідної суміші. Змішування лікарських речовин починають з тих речовин, які є в найменшій кількості. Речовини, що легко розпилюються, з метою зменшення їх втрат додаються в останню чергу. Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйного чи сильнодіючого інгредієнта, то спочатку необхідно останню речовину ретельно змішати з одним з інгредієнтів або індиферентною порошкоподібною речовиною і після цього приготовлену суміш додавати до решти речовин, завантажених в змішувач.

Фасування порошків проводиться за допомогою спеціальних дозаторів: в основному шнекових і вакуумних, що працюють за об'ємним принципом.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати складний порошок, що містить кислоту борну, цинку оксид і тальк.
2. Приготувати порошок, що містить камфору.
3. Провести упаковку та маркування готового продукту.

*Завдання № 1* . Приготувати 30г порошку наступного складу:

Кислоти борної - 10г

Цинку оксиду - 10г

Тальку - 10г

*Приготування*. Згідно з робочим прописом відважують необхідну кількість кислоти борної і розтирають її в ступці, потім додають зважену кількість оксиду цинку. В останню чергу додають тальк (речовина з найменшою масою ) і все ретельно перемішують. Порошок упаковують в паперові капсули по 0,5 г і оформляють написом «Зовнішнє».

*Завдання№2*. Приготувати 11г порошку наступного складу:

Цукру - 10г

Камфори - 1г

*Приготування.* У ступці розтирають 10г цукру, затираючи ним пори ступки. Цукор висипають із ступки, а до неї додають камфору, яку розтирають в присутності 95% етанолу. Поступово в декілька прийомів додають цукор, суміш ретельно перемішують до однорідного складу. Готовий порошок упаковують в пергаментні капсули по 0,55 г і оформляють написом «Для внутрішнього вживання».

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред.Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм . М.: Медицина , 1991.

# Лабораторне заняття № 4 «Стадія гранулювання у виробництві таблеток. Виготовлення маси для таблетування»

*Мета*: Вивчити різні види гранулювання у виробництві таблеток, вміти раціонально підбирати обладнання. Освоїти технологію приготування маси для таблетування.

*Контрольні запитання для самопідготовки :*

1 Роль гранулювання у виробництві таблеток. Види гранулювання.

1. Сухе і вологе гранулювання.
2. Структурне гранулювання.
3. Обладнання стадії гранулювання .

5 Апаратура для структурної грануляції.

*План:*

1. Повідомити про роль гранулювання у виробництві таблеток.
2. Поясніть, в яких випадках застосовуються сухе і вологе гранулювання.
3. Описати види структурного гранулювання.
4. Надати приклади застосування обладнання для всіх видів гранулювання.
5. Технологія приготування маси для таблетування.

*Інформаційний матеріал.*

Гранулювання - спрямоване укрупнення часток, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для покращення сипучості суміші таблеток та запобігання її розшаровування. Поліпшення сипучості відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні часток при їх злипанні в гранули і, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між частинками при русі. Розшарування порошкоподібної суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах часток і значеннях питомої густини лікарських і допоміжних компонентів, що входять до її складу. Розшарування маси таблеток - небезпечний і неприпустимий процес, що викликає порушення дозування компонентів. Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки в процесі отримання гранул відбувається злипання частинок різної величини і питомої густини. Утворений гранулят при однакових розмірах одержуваних гранул набуває досить постійну насипну масу.

Метод **вологого** гранулювання включає наступні операції:

1) зволоження рівномірно змішаних порошків розчином зв'язуючих речовин і перемішування;

2 ) гранулювання вологої маси;

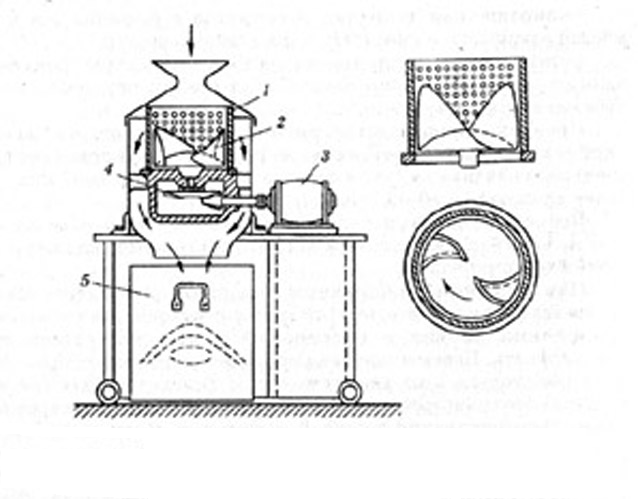
3 ) сушка вологих гранул;

4 ) обробка сухих гранул.

Зволожувач в суміш сухих порошків додають невеликими порціями для запобігання грудкування. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально: якщо зволожувача ввести мало - гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо багато - маса буде в'язкою, липкою і погано гранулюватись. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, що не прилипає до руки, але розсипається при стисненні на окремі грудочки. На операції зволоження порошків використовуються ті ж апарати, що і для змішування сухих компонентів.

*Гранулювання вологої маси*

Волога маса гранулюється на спеціальних машинах - грануляторах, принцип роботи яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями, пружними валиками або іншими пристосуваннями через перфорований циліндр або сітку. Вибір сит для гранулювання має дуже велике значення. Встановлено, що вологу масу необхідно пропускати через сито з діаметром отворів 3 -5 мм.      На малюнку зображений вертикальний гранулятор з перфорованим циліндром.



1 - циліндр з отворами;

2 - протираючі лопаті;

3 - електродвигун;

4 - конічна передача;

5 - приймач гранул.

На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 ( Маріупольский ЗТО ). Робочий орган апарату складається з робочого циліндру, забезпеченого трьома робочими зубцами, які розташовані під кутом до циліндру, що сприяє ліквідації грудкування при вологій грануляції .

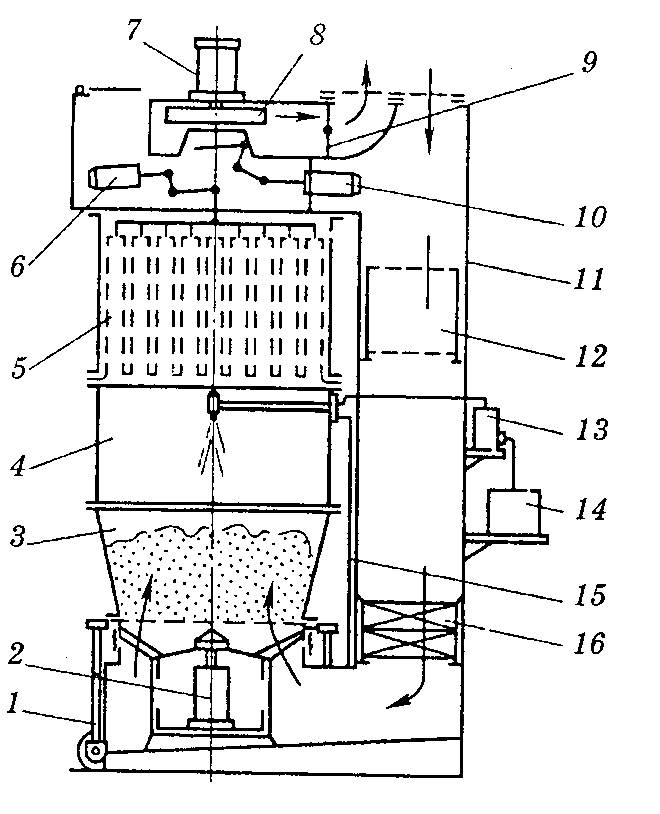
Перспективні прес-гранулятори фірми « ХУТТ » ( Німеччина ), робочий орган якого - пресуючі валки у вигляді порожнистих циліндрів з зубцями на поверхні, між ними в стінках розташовані радіальні отвори для продавлювання порошкової маси. Виходять високоякісні гранули у формі сочевици.

*Сушіння вологих гранул*

Використовують різні типи сушарок. На діючих заводах сушіння вологих гранул здійснюють у поличних сушарках з примусовою циркуляцією повітря. У порівнянні з сушінням в сушильних шафах, які є малопродуктивними і в яких тривалість сушіння досягає 20 - 24 годин, більш перспективним вважається сушіння гранул в киплячому шарі. Для цієї мети використовуються сушарки СП -30 ( Росія ) та сушильні апарати таких фірм, як « Мюнстер » і « Аероматік » ( Швейцарія ).

Принцип роботи сушарки киплячого шару наступний. Резервуар з вологими гранулами після операції гранулювання підвозиться до сушарки. Потік повітря, що подається в сушарку, всмоктується вентилятором, нагрівається в калорифері до заданої температури, очищається у фільтрі « ХЕПА » з діаметром пір 0,3 мкм і проходить вгору через повітророзподільні грати, встановлені в нижній частині продуктового резервуару, псевдозріджуючи шар продукту. Зволожене повітря проходить через рукавний фільтр, очищається від дрібних часток продукту і викидається в атмосферу.

*Обробка гранул*

У процесі сушіння гранул можливе їх злипання в окремі грудки. З метою забезпечення рівномірного фракційного складу висушені гранули пропускають через гранулятори з розміром отворів сіток 1,5 мм. Для цього використовують гранулятор типу 3027 Маріупольського заводу, але встановлюють у ньому інший робочий орган із шнека і шести міцних стрижнів, що дозволяє переміщати матеріал в осьовому напрямку. Потім гранули передають на опудрювання шляхом добавки до них антифрикційних речовин.

На відміну від механічної вологої грануляції структурна грануляція сприяє утворенню більш правильної геометричної форми, наближеної до кулястої. Різновидом структурної грануляції є гранулювання в киплячому шарі. Для його проведення використовуються сушарки-гранулятори СГ- 30 і СГ -60, в яких поєднані всі операції вологого гранулювання - змішування компонентів, зволоження суміші розчином речовини, що склеює, грануляція, сушіння грануляту та внесення опудрюючих речовин.      Принципова схема апарату СГ -30 представлена ​​на малюнку

1 - візок;  
2 - пневмоциліндр підйому продуктового резервуару;

3 - продуктовий резервуар;

4 - обичайка розпилювача;

5 - обичайка рукавних фільтрів;

6 - струшувальний пристрій;

7 - запобіжний клапан;

8 - вентилятор;

9 - шибер;

10 - механізм управління заслінкою;

11 - корпус;

12 - фільтр повітряний;

13 - насос дозуючий;

14 - ємність для гранулюючої рідини;

15 – камера для подання стислого повітря;

16 - паровий калорифер.

Апарат для гранулювання таблеткових сумішей в киплячому шарі працює таким чином. У продуктовий резервуар завантажується суміш таблеток, що підлягає гранулюванню. На візку резервуар закочується в апарат і за допомогою пневмоциліндру піднімається вгору. Повітря, що подається на псевдозрідження, всмоктується вентилятором, розташованим у верхній частині апарату, очищається у фільтрах, нагрівається до заданої температури в калориферній установці і проходить через повітророзподільні грати, встановлені в нижній частині продуктового резервуару.

Гранулюючий розчин подається до форсунок за допомогою дозуючого насосу. Під час подачі гранулюючої рідини відбувається гранулювання таблеткової суміші. Потім система розпилювання відключається і починається сушіння грануляту .

 Відпрацьоване повітря очищається від пилу в рукавних фільтрах і виходить з апарату. По закінченні всього циклу гранулювання опускається продуктовий резервуар і гранулят надходить на таблетування .

Отриманий гранулят має ряд переваг у порівнянні з гранулятом після механічного вологого гранулювання: більш округла форма гранул досить однорідних за розміром, краща сипучість, більш збалансований фракційний склад.

Якщо лікарська речовина розкладається в присутності води, вдаються до сухого гранулювання. Для цього з порошку під високим тиском пресують брикети на брикетувальних машинах або спеціальних компакторах.

Отримані брикети подрібнюють на валках або млині "Ексцельсіор", класифікують за допомогою сит і пресують на таблеткових машинах таблетки заданої маси і діаметру.

В даний час під сухим гранулюванням розуміють метод, при якому порошкоподібний матеріал піддають первісного ущільненню і отримують гранулят, який потім таблетують. При первісному ущільненні в масу вводять сухі клеючі речовини ( метилцелюлоза, поліетиленоксид ), що забезпечують під тиском зчеплення частинок як гідрофільних, так і гідрофобних речовин. Технологія отримання маси для таблетування наведена як приклад при описі технологічного процесу одержання таблеток Раунатину (див. Лабораторне заняття № 1 " Технологічна схема виробництва" ).

***Завдання до лабораторної роботи***

Приготувати таблетмасу для отримання таблеток Анальгіну.

*Завдання.* Приготувати 120г маси для таблетування наступного складу:

                Анальгіну - 100г

Крохмалю картопляного вологістю 10% - 19г

Кальцію стеарату і кислоти стеаринової - по 0,5 г

*Приготування*. У фарфоровій ємності змішують 100г попередньо просіяного анальгіну і 16,5 г крохмалю картопляного 10% вол . Суміш ретельно перемішують протягом 5хвилин . Потім отриману суміш зволожують 16% крохмальним клейстером в кількості 15,5г. 16% крохмальний клейстер готують завчасно наступним способом. На терезах відважують 2,5 г крохмалю картопляного просіяного вологістю 10% , висипають його в склянку ємністю 50мл , додають 5,5 см3 води очищеної холодної і цю суспензія крохмалю при помішуванні скляною паличкою виливають у склянку з киплячою водою ( об'єм води 10- 12см3 ) . Вміст перемішують до утворення крохмального клейстеру . Суміш анальгіну з крохмалем після зволоження крохмальним клейстером перемішують 20 -30хвилин до рівномірного розподілу вологи . Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, що не прилипає до руки, але розсипається при стисненні на окремі грудочки.

Підготовлену вологу масу завантажують у гранулятор ( в якості гранулятору використовують м'ясорубку). Отриманий гранулят збирають на піддон, розподіляють рівномірним шаром і завантажують в сушильну шафу для сушіння при температурі 50 град. Висушений гранулят охолоджують, для чого витримують його при кімнатній температурі.

Після охолодження суху масу знову завантажують у гранулятор для подрібнення грудок, що утворюються з злиплих гранул в процесі сушіння .

Після подрібнення порошок висипають у ступку, додають опудрюючі речовини - стеарат кальцію і стеаринову кислоту і все ретельно перемішують за допомогою шпателю.      Суху опудрену масу поміщають в скляну банку з кришкою і роблять напис " Маса для таблетування ".

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред.Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.

# Лабораторне заняття № 5 « Розчини водні. Сиропи »

*Мета*: вивчити характеристику розчинів і сиропів, які використовуються у медичній практиці.Освоїти технологію приготування водних розчинів, цукрового сиропу та лікарських сиропів.

*Контрольні запитання для самопідготовки****:***

1. Які розчинники використовуються в медичній практиці для приготування розчинів?
2. Із яких стадій складається схема отримання розчинів? Описати два варіанти масооб'ємного способу приготування водних розчинів.
3. Якими прийомами користуються для інтенсифікації процесу розчинення лікарської речовини? Обладнання, що використовується для цих цілей.
4. Способи очищення розчинів від механічних включень. Обладнання, що використовується для освітлення розчинів.
5. Класифікація сиропів. Спосіб приготування цукрового сиропу.

*Інформаційний матеріал.*

*Розчини*

Розчини - це рідка лікарська форма, отримана шляхом розчинення одного або декількох лікарських речовин, призначена для ін'єкцій, для внутрішнього і зовнішнього застосування. Розчини мають ряд переваг перед іншими лікарськими формами, тому що лікарські речовини, що знаходяться у вигляді іонів і молекул, швидше всмоктуються в шлунково - кишковому тракті.

У медичній практиці у вигляді розчинів застосовують тверді, рідкі і рідше газоподібні речовини. Як розчинники використовують воду очищену, етанол, гліцерин, олії жирні і мінеральні . Розчинники повинні характеризуватися високою стійкістю, хімічної та фармакологічної індиферентністю, володіти хорошою розчинювальною здатністю, відсутністю неприємного смаку і запаху. Крім цього, вони не повинні служити середовищем для розвитку мікроорганізмів

*Блок-схема отримання розчинів*

|  |
| --- |
| *Розчинення лікарських речовин* |

|  |
| --- |
| *Очищення розчину від механічних включень* |

|  |
| --- |
| *Стандартизація* |

|  |
| --- |
| *Фасування та упаковка* |

Розчини готують в сталевих, емальованих або скляних ємностях. Розчинення лікарських речовин виробляють з урахуванням їх фізико - хімічних властивостей і здатності до розчинення в даному розчиннику. При виготовленні складних розчинів розчинення починають з речовини, яка використовується в меншій кількості або з важкорозчинної речовини. Для прискорення розчинення лікарських речовин розчин перемішують і нагрівають .

Перемішування в рідкому середовищі здійснюють наступними способами : механічним за допомогою мішалок різної конструкції, пневматичним - стисненим повітрям або інертним газом, перемішуванням в трубопроводі, ультразвуковим і циркуляційним .

Водні розчини готують масооб'ємним способом. Це означає, що речовини, які розчиняються, дозують за масою і відмірюють необхідний обсяг розчинника. При розрахунку кількості води очищеної враховують масову частку лікарської речовини ( або суми речовин). Якщо розчин готують з масовою часткою лікарської речовини до 4% , то обсяг води приймається рівним об'єму розчину. Для приготування розчину з масовою часткою лікарської речовини вище 4 % можливі два варіанти:

1. обсяг води розраховується за допомогою коефіцієнту збільшення об'єму (КЗО). КЗО ( см3/г) показує приріст обсягу в см3 при розчиненні 1г речовини. Об'єм води знаходиться по різниці між обсягом розчину і тим обсягом, який займає речовина при розчиненні ;
2. в ємність завантажують зважену кількість лікарської речовини, розчиняють його в невеликому об'ємі води і доливають решту воду до одержання необхідного об'єму розчину .

Очищення розчинів від механічних включень виробляють методом відстоювання, фільтрування або центрифугування. Вибір способу очищення визначається фізико - хімічними властивостями і розмірами частинок твердої фази.

При невідповідності концентрацій розчину необхідній ( у разі її перевищення) слід провести його розведення за масою або об'ємом .

На заводі готові розчини за допомогою дозуючого автомата розливають у флакони з помаранчевого скла і закупорюють пластмасовими або алюмінієвими ковпачками.

*Сиропи*

Сиропами називаються препарати, що представляють собою концентровані розчини цукру у воді, а також суміші їх з розчинами лікарських речовин, настоянками і екстрактами. Це густуваті внаслідок високого вмісту в них цукру ( до 64 %) прозорі рідини із запахом і смаком речовин, що входять до їх складу. Основне призначення сиропів - маскування неприємного смаку основних лікарських речовин.

За своїм призначенням сиропи поділяються на дві групи. До першої групи належать сиропи смакові, які застосовуються виключно як засоби, що виправляють смак. Ці сиропи самі по собі не є лікарськими засобами, але входять як коригуючі компоненти в лікарські форми або служать основою для виготовлення другої групи сиропів, які є сиропами лікарськими, оскільки містять лікарські речовини.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати розчин ацетату свинцю основного ( свинцевого оцту).
2. Приготувати цукровий сироп.
3. Приготувати сироп з йодидом заліза.

*Завдання №1.* Приготувати методом Гагера 100г розчину свинцевого оцту наступного складу:

Ацетату свинцю - 3 частини

  Оксиду свинцю - 1 частина

Води очищеної - 14 частин

*Приготування.* 3 частини ацетату свинцю змішують з 1 частиною оксиду свинцю і 1 частиною води очищеної; отриману суміш нагрівають в колбі на водяній бані до отримання білої маси. До отриманої маси додають кип'ячену гарячу очищену воду до отримання 14 частин рідини. Готову суміш нагрівають 10 -15 хвилин і в гарячому стані переливають у флакон. Після відстоювання протягом 2 - 3 діб рідину швидко фільтрують, розводять кип'яченою водою до густини 1,225 - 1,230 г / см3 і виливають у флакон місткістю 100 см3, щільно закупорений пробкою. Утворення ацетату свинцю основного протікає за рівнянням:

Рb ( СН3СОО ) 2 \* 3Н2О + РbО = Рb ( СН3СОО ) 2 \* Рb (ОН ) 2 + 2Н2О

 Cвинцовий оцет являє собою безбарвну, прозору рідину слаболужної реакції. Застосовується як в'яжучий засіб для обмивання і примочок у вигляді 2% водного розчину, відомого під назвою свинцевої примочки. Свинцевий оцет входить також до складу деяких мазей ( свинцева мазь і мазь від пролежнів ) .

*Завдання № 2*. Приготувати 200г цукрового сиропу наступного складу:

 На кожні 0,36 дм3 води очищеної 0,64 кг цукру

*Приготування* . У колбу наливають воду очищену і на водяній бані нагрівають її до 60 – 70 0 С , при безперервному перемішуванні всипають порційно розраховану кількість цукру. Після повного розчинення цукру сиропу дають 2 рази закипіти. Піну, що утворюється ( білкові та слизові речовини), знімають. Варка сиропу повинна бути нетривалою (нагрівання для розчинення цукру 35 - 40 хвилин і двократне кипіння 20 - 25 хвилин ), тому що інакше сироп пожовтіє внаслідок часткової карамелізації цукру. Про готовність сиропу судять з припинення утворення піни на його поверхні.

У гарячому стані сироп проціджують через металеву сітку і відразу фільтрують через кілька шарів марлі.

Готовий цукровий сироп являє собою прозору безбарвну густувату рідина без запаху, нейтральної реакції, густиною 1,308 - 1,315 г / см3.

*Завдання №3*. Приготувати 100г сиропу з йодидом заліза наступного складу:

Заліза ( порошок) - 1,25 г

Йоду - 4,15 г

Лимонної кислоти - 0,05 г

Цукру ( рафінад ) - 54 г

Води очищеної - 40 см3

*Приготування*. Приготувати сироп за методикою, наведеною в завданні № 2. До залізу додають йод, змішаний з водою. При цьому протікає реакція утворення йодистого заліза :

Fe + J2 = FeJ2

Приготування сиропу з йодистим залізом необхідно виробляти швидко. щоб уникнути зіткнення FeJ2 c киснем повітря, внаслідок чого протікає реакція його розкладання. Якщо в результаті змішування розчину йоду з залізом рідина не стане зеленуватою або безбарвною, то необхідно додати ще металеве залізо і суміш злегка підігріти, тому що надлишок залізу прискорює реакцію. Рідину швидко фільтрують через вату для відділення заліза, що не прореагувало. Фільтрат відразу ж доливають до цукрового сиропу, до якого попередньо була додана лимонна кислота. Отриманий сироп йодистого заліза виливають у флакон з безбарвного скла, заповнюючи його до самої пробки.

Він являє собою прозору рідину зеленуватого кольору зі слабким металевим смаком, густиною 1,33 - 1,36 г / см3. Застосовується при анеміях.

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред.Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм . М.: Медицина , 1991.
5. Технология лекарственных форм. Подред. Л.А. Ивановой. М.: Медицина , 1991.
6. И.А.Муравьев. Технология лекарственных форм. М.:Медицина, 1991.

# Лабораторне заняття № 6 «Екстракційні процеси - основа виробництва галенових препаратів. Виробництво екстрактів методом циркуляційного екстрагування»

*Мета :* вивчити сутність процесу екстрагування . Характеристика екстрактів і настоянок. Освоїти технологію виробництва екстракту шипшини методом циркуляційного екстрагування.

*Контрольні запитання для самопідготовки :*

1. Сутність процесу екстрагування. Характеристика екстракційних препаратів, одержуваних на основі лікарської рослинної сировини.
2. Основа процесів вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини? Які дифузійні явища протікають в процесі екстрагування рослинної сировини?
3. Фактори, що впливають на процес екстрагування . У чому полягає механізм молекулярної і конвективної дифузії ?
4. Способи виробництва настойок.
5. Способи виробництва екстрактів. Види екстрактів.

*Інформаційний матеріал.*

Екстракційні препарати представляють собою вилучення з лікарської рослинної сировини, отримані в результаті його обробки відповідними розчинниками (екстрагентами). Препарати з лікарських рослин відрізняються від лікарських препаратів, що є індивідуальними хімічними сполуками, насамперед наявністю багатьох біологічно активних сполук, органічно злитих в єдине ціле. Вони містять речовини, створені в живій системі, і тому можуть органічно брати участь в обмінних процесах людського організму, що дозволяє застосовувати їх при хронічних захворюваннях протягом тривалого часу. Фітопрепарати володіють рядом незаперечних переваг : низькою токсичністю, легкою засвоюваністю людським організмом, можливістю тривалого їх застосування без ризику виникнення побічних явищ, м'якістю і надійністю дії.

Процеси вилучення засновані на вирівнюванні концентрацій між розчинником (екстрагентом) і розчином речовин, що містяться в клітині, в результаті дифузії. Розрізняють дифузію молекулярну і конвективну .

На *молекулярну* дифузію впливають такі фактори:

- підвищення температури, оскільки при цьому збільшується рухливість молекул, швидкість їх руху;

- молекулярна маса речовини і розмір часток. Чим менше маса частинок, тим швидше йде дифузія ;

- в'язкість, оскільки із збільшенням в'язкості середовища зменшується рухливість молекул ;

- величина поверхні, що розділяє речовини, а також товщина шару, через який відбувається дифузія . Чим більше поверхня розділу, тим більше речовин продифундує і чим товще шар, тим повільніше йде вирівнювання концентрації;

- час процесу. Чим довше триває дифузія, тим більше речовин переходить з одного середовища в іншу.

*Конвективна дифузія* відбувається в результаті струсу, зміни температури, перемішування, тобто внаслідок причин, що викликають переміщення рідини, а разом з нею і розчиненої речовини. При конвективній дифузії розмір молекул речовини, що дифундуює, в'язкість розчинника, кінетична енергія молекул стають другорядними факторами. Головними для швидкості конвективного переносу речовини стають гідродинамічні умови, тобто швидкість і режим руху рідини.

Процес екстракції рослинної сировини складається з трьох стадій:

1) молекулярної дифузії речовин з частинок матеріалу до їх зовнішньої поверхні («внутрішня» дифузія ),

2) молекулярної дифузії речовин через прикордонний дифузійний шар,

3) конвективної дифузії речовин від дифузійного шару в екстрагент, що рухається.

До екстракційних препаратів з лікарської рослинної сировини відносяться настоянки і екстракти. *Настоянками* називаються рідкі спиртові, спиртово-водні та спиртово-ефірні вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини,що отримуються без нагрівання і видалення екстрагенту. Настоянки виготовляються в масооб'ємному співвідношенні між сировиною і готовою настоянкою. Стандартними співвідношеннями прийняті 1:10 і 1:5. Це означає, що з 1 вагової частини сировини отримують 10 (або 5 ) обсягів настоянки. При виготовленні настоянок застосовуються три способи : мацерація , перколяція і розчинення екстрактів.

*Екстрактами* називаються рідкі концентровані або згущені шляхом часткового або повного видалення екстрагента водні, спиртово-водні, спиртові або ефірні вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. Залежно від кількості екстрагента, що залишився, отримають екстракти різної консистенції . Розрізняють: екстракти рідкі , екстракти густі (містять до 25 % вологи ) і екстракти сухі , що містять до 5% вологи. Рідкі екстракти готуються в співвідношенні 1:1, тобто з 1 вагової частини сировини одержують 1 об'ємну частину екстракту. При виробництві рідких екстрактів застосовуються способи перколяції, реперколяції і розчинення. Густі екстракти отримують шляхом випаровування отриманої витяжки. Для отримання сухих екстрактів використовують стадію сушіння.

***Завдання до лабораторної роботи***

Приготувати екстракт шипшини методом циркуляційного екстрагування. Екстракт шипшини отримують з висушених зрілих плодів шипшини (FructusRosae). У плодах шипшини містяться вітаміни С, К, Р, цукор, органічні, дубильні та інші речовини. Вміст аскорбінової кислоти в плодах від 1 до 2%. В якості екстрагенту використовується вода t = 85 – 900 С.

*Завдання.* Приготувати 500см3 екстракту шипшини наступного складу:

Плодів шипшини - 500г

Води - для отримання 500см3 екстракту

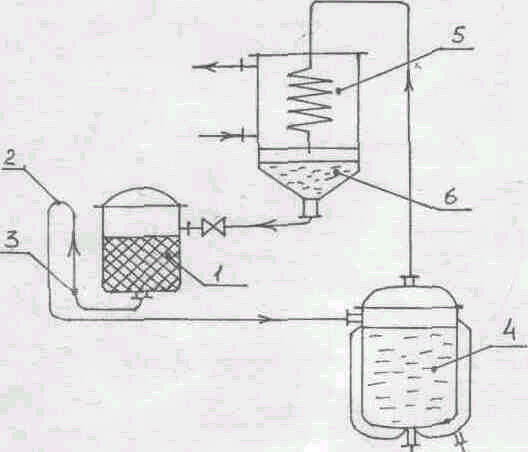


Схема отримання екстракту шипшини методом циркуляційного екстрагування

*Приготування*. Роздроблені плоди шипшини масою 500г завантажують в екстрактор поз.1 і заливають екстрагентом, в якості якого використовується вода, що подається зі збірника поз.6 з таким розрахунком, щоб плоди були повністю покриті екстрагентом. Суміш залишають для настоювання ( час настоювання визначають дослідним шляхом). По закінченні настоювання в екстрактор із збірника поз.6 зливають стільки води, щоб витяжка досягла верхнього рівня петлі сифону і почала зливатися в приймач поз.4 . Приймач обігрівають до температури 85 – 900 С. Рідина в приймачі кипить при цій температурі за рахунок створення вакууму в приймачі. Утворені пари екстрагенту піднімаються в конденсатор поз.5, де конденсуються і у вигляді конденсату зливаються в збірник поз.6. Із збірника екстрагент надходить в екстрактор поз.1. Циркуляція екстрагенту проводиться багаторазово до вмісту сухих речовин ( СВ) в готовому екстракті 3% (визначення ведуть по рефрактометру ). Готовий екстракт об'ємом 500см3 зберігають у захищеному від світла місці.

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм . М.: Медицина , 1991.
5. Государственная Фармакопея ХІ изд., вып.1 и 2. М.: Медицина, 1987.
6. И.А.Муравьев. Технология лекарственных форм. М.:Медицина, 1991.
7. И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарств. М.: Медицина, 1977.
8. Технология и стандартизация лекарств. Под. ред. проф. Георгиевского В.П. и проф. Конева Ф.А. Харьков: РИРЕГ, 2000.

# Лабораторне заняття № 7 «Екстрагенти . Виробництво екстрактів методом швидкоплинної реперколяції»

*Мета :* вивчити вимоги, які ставляться до екстрагентів, що використовуються у виробництві галенових препаратів. Освоїти технологію одержання екстракту шипшини методом швидкоплинної реперколяції.

*Контрольні запитання для самопідготовки :*

1. Які вимоги ставляться до екстрагентів у виробництві галенових препаратів?
2. Які екстрагенти використовуються для вилучення БАР лікарської рослинної сировини? Правила вибору екстрагентів .
3. Які концентрації водно - спиртових розчинів використовуються в якості офіційних?
4. Право розбавлення спирту. Розрахунок компонентів, необхідних для розведення етилового спирту.
5. Техніка вимірювання концентрації розчину етанолу.
6. Технологія виробництва екстрактів методом швидкоплинної реперколяції .

*Інформаційний матеріал*.

Екстрагент в процесі вилучення біологічно активних речовин (БАР ) грає особливо важливу роль. Він повинен мати здатність проникати через стінки клітини, вибірково розчиняти всередині клітини біологічно активні речовини, після чого останнім необхідно пройти через тверді оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу.

До екстрагенту пред'являються певні вимоги, що випливають із специфічних особливостей фармацевтичного виробництва. Екстрагент повинен володіти :

- виборчою ( селективною ) розчинністю, тобто максимально розчиняти лікарські речовини і мінімально баластні речовини;

- високими дифузійними здібностями;

- хімічною індиферентністю по відношенню до речовин, що вилучаються;

- здатністю перешкоджати розвитку у витяжці мікрофлори;

- мінімальною токсичністю і нешкідливістю для людського організму;

- летючістю, можливо низькою температурою кипіння;

- легкою регенерацією і можливістю повторного використання;

- бути дешевим і доступним.

З двох рівноцінних екстрагентів обирають менш вогненебезпечний, доступний за ціною, фармакологічно менш шкідливий і т.д.

Одним з найбільш часто вживаних екстрагентів є вода, яка поряд з наступними перевагами :

- розчиняє і витягує багато природних речовин (солі алкалоїдів, деякі глікозиди, гормони, сапоніни, дубильні речовини);

- добре проникає через клітинні стінки, якщо вони не просочені гідрофобними речовинами;

- негорюча і невибухонебезпечна;

- доступна за вартістю,

має ряд недоліків:

- може бути причиною гідролізу багатьох діючих речовин, особливо при високій температурі і в присутності ферментів;

- не має антисептичні властивості, внаслідок чого у водних витягах можуть розвиватися мікроорганізми, здатні викликати псування одержуваних витягів .

Іншим найбільш часто вживаним екстрагентом є етиловий спирт**.**

У фармацевтичній промисловості використовується етиловий спирт, одержуваний шляхом зброджування крохмальвмісної сировини - картоплі і зерна. На виробництво надходить 96,2 - 96,7 % етанол, який розводять водою або слабким спиртом до необхідної концентрації. Офіційними вважаються 95 , 90 , 70 і 40% розчини етанолу. Якщо не вказана міцність спирту, то застосовують спирт 90%. Щоб визначити густину і кількість спирту 95% і води для отримання 1000г офіційного водно - спиртового розчину, вдаються до наступної таблиці :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Офіційний  водно-спиртовий розчин(ВСР) | Вміст безводного  спирту в об % | Густина  ρ20 | Кількість в г для отримання  1000г ВСР | |
| Спирт% | Вода |
| 95%  90%  70%  40% | 95-96  90-91  70-71  39,5-40,5 | 0,812-0,808  0,830-0,826  0,886-0,883  0,949-0,947 | ---  927  675  360 | ---  73  325  640 |

Концентрація етанолу виражається в об'ємних відсотках (%) і у відсотках за масою [% (m)]. Якщо немає спеціального позначення, мається на увазі об'ємний відсоток. Концентрація етанолу в об'ємних відсотках (Cv) показує, яка кількість мл безводного етанолу міститься в 100мл водно - спиртового розчину при 200 С. Концентрація етанолу у відсотках за масою (Сm) показує, яка кількість г безводного етанолу міститься в 100г водно - спиртового розчину. Об'ємні відсотки і відсотки по масі пов'язані наступним співвідношенням:

Сv \* ρб/в = Сm \* ρроз

рб/в- густина безводного етанолу

рроз   - густина водно - спиртового розчину

При розведенні спирту за об'ємом і за масою користуються наступним рівнянням:

х \* а = р \* в

х - кількість міцного етанолу

      а - концентрація міцного етанолу

      р - кількість розведеного спирту

      в - концентрація розведеного спирту

    У разі розбавлення спирту слабкими спиртами користуються рівнянням:

х (а - с) = р (в - с)

с - концентрація слабкого спирту

або правилом «зірочки»:

а в-с ----кількість міцного спирту

в

с а-в --------кількість розчинника

а-с --------кількість розведеного спирту

Всі наведені формули справедливі для розрахунків з розведення як в масових, так і в об'ємних відсотках. Але слід пам'ятати, що у разі розведення об'ємів може бути використана тільки *об'ємна концентрація*, у разі розведення *масових кількостей* - тільки *концентрація за масою.*

При розведенні за об'ємом розраховують необхідний обсяг міцного етанолу. Визначення кількості води ускладнено внаслідок явища *контракції*, тобто зменшення обсягу суміші води і етанолу проти арифметичної їх вихідної суми. Тому простіше не розраховувати необхідну кількість води, а до розрахованої кількості міцного етанолу додати воду до необхідного об'єму при температурі 200 С. Можна також користуватися алкоголеметричними таблицями.

Вміст етанолу у водно - спиртових розчинах визначають скляним і металевим спиртомірами, а також по густині за допомогою денсиметру ( ареометру ) або пікнометру. За значенням густини при 200 С визначають Сv і Сm . За величиною густини, отриманої при інших температурах, для показань скляного і металевого спиртомірів перехід до об'ємних відсотків при 200 С проводять за допомогою спеціальних таблиць .

Вміст спирту у водно - спиртовому розчині можна визначити за допомогою рефрактометру і за величиною поверхневого натягу.

Набагато рідше, ніж вода і етанол, в якості екстрагентів використовують і інші рідини.

Ацетон. Застосовують як екстрагент для алкалоїдів, смол, масел та ін.

Етиловий ефір. Дуже вогненебезпечний, зважаючи на це, знаходить обмежене застосування. Його використовують при рідинній екстракції флавоноїдів .

Хлороформ. Є гарним розчинником для багатьох лікарських речовин : алкалоїдів, глікозидів, масел і т.д. Істотним недоліком є те, що пари хлороформу отруйні, тому застосовують його рідко.

Дихлоретан. Використовується для екстрагування глікозидів. Знаходить досить рідкісне застосування з тієї ж причини, що і хлороформ .

Хлористий метилен. Застосовується для екстрагування гідрофобних речовин (глікозидів, алкалоїдів та ін.)

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Визначити концентрацію розчину етанолу за допомогою спиртоміру.
2. Приготувати екстракт шипшини методом швидкоплинної реперколяції.

*Завдання № 1*. Виміряти міцність водно - спиртових розчинів етанолу різної концентрації за допомогою спиртоміру.

*Завдання № 2.* Приготувати 750см3 екстракту шипшини наступного складу:

Плодів шипшини - 750 г

Води – для отримання 750см3 екстракту

Поз1

**I**

Поз1

**II**

Поз1

#### III

Поз1

#### IV

Збиральник води

Поз.2

Збиральник готового продукту

Схема отримання екстракту шипшини методом швидкоплинної реперколяції

Процес проводиться в батареї перколяторів, що працюють за принципом протитечії. Подрібнені плоди шипшини масою 750г завантажують порівну в три перколятора. Воду на екстракцію подають зі збірника поз.2 за допомогою насоса поз.3 . Подачу екстрагента в перколятор I здійснюють зверху при відкритому нижньому крані. Як тільки з нижнього крану почне виливатися екстрагент, кран тут же перекривають. Сировину в перколяторі I залишають для настоювання на 2 години. Температура води, що подається на екстракцію, становить 85 – 900 С. Ця температура повинна підтримуватися протягом усього часу перколяції. Після настоювання в першому перколяторі екстрагент послідовно пропускають через II і III перколятори. У перколяторі I сировина виснажується найбільше, тому що в нього подавався свіжий екстрагент. Такий перколятор батареї, в якому найбільш виснажене сировину, називають « хвостовим », а з найбільш насиченою витяжкою, з якого виробляють слив готового продукту - « головним ». « Головним » при «хвостовому» першому перколяторі служить перколятор III . Як тільки сировина в перколяторі I досягає необхідного ступеня виснаження ( про це судять по знебарвленню витяжки ), його відключають від батареї, а подачу свіжого екстрагенту здійснюють у перколятор II, який тепер стає « хвостовим ». Далі витяжку подають послідовно в перколятор III, а потім у перколятор IV, який завантажили свіжою сировиною. З перколятора IV, який став « головним » при « хвостовому » другому перколяторі проводять слив готового продукту. У першому перколяторі, який був відключений від батареї, проводять вивантаження відпрацьованої сировини ( шроту ) і завантаження свіжої сировини.

Всі перколятори пов'язані між собою комунікаціями так, що можна здійснювати подачу екстрагену і злив готового продукту з будь-якого перколятору . Таким чином, в роботі знаходяться три перколятора з чотирьох, що забезпечує безперервність роботи батареї.

У готовому продукті за допомогою рефрактометру визначають вміст сухих речовин ( СВ). Вміст СВ повинен становити 3 %. Готовий екстракт зберігають у захищеному від світла місці.

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарственных форм. М.: Медицина , 1991.
5. Государственная Фармакопея ХІ изд., вып.1 и 2. М.: Медицина, 1987.
6. И.А.Муравьев. Технология лекарственных форм. М.:Медицина, 1991.
7. И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарств. М.: Медицина, 1977.
8. Технология и стандартизаци я лекарств. Под. ред. проф. Георгиевского В.П. и проф. Конева Ф.А. Харьков: РИРЕГ, 2000.

# Лабораторне заняття № 8 «Мазі»

*Мета :* вивчити вимоги, які ставляться до мазей і мазевих основ. Освоїти технологію виробництва мазей на фармацевтичних підприємствах.

*Контрольні запитання для самопідготовки*:

1. На чому заснована класифікація мазей? Способи класифікації мазей.
2. Що лягло в основу класифікації мазевих основ?
3. Фактори, що впливають на біологічну доступність лікарських речовин із мазей.
4. Із яких стадій складається технологічний процес отримання мазей на фармацевтичному виробництві? Обладнання, що використовується на стадіях підготовки основ і гомогенізації мазей.
5. Чим відрізняється процес отримання гомогенних і гетерогенних мазей?

*Інформаційний матеріал.*

Мазі - м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки. Мазі складаються з основи і одного або декількох лікарських речовин, рівномірно в ній розподілених.

*Класифікація мазей*

Розрізняють мазі місцевої дії на верхній шар епідермісу шкіри або поверхню слизової оболонки. Такі мазі застосовуються для лікування дерматитів, екзем та інших захворювань шкіри.

На відміну від них мазі резорбтивної дії глибоко проникають у шкіру або слизові оболонки, досягаючи кров'яного русла і лімфи. Резорбтивні мазі надають дію на весь організм або на окремі органи.

 Залежно від типу дисперсної системи, утвореної лікарською речовиною і основою, розрізняють гомогенні і гетерогенні мазі.

До гомогенних відносяться мазі, в яких лікарські речовини розподілені в основі за типом розчину. До групи гомогенних мазей відносяться: мазі, утворені сплавленням основи і взаємно розчинних лікарських речовин ( мазі - сплави ) і мазі, в яких лікарські речовини розчиняються у мазевій основі (мазі - розчини ) .

 Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної поверхні між лікарськими речовинами і основою. Залежно від характеру розподілу лікарських речовин в основі гетерогенні мазі діляться на суспензійні ( лікарську речовину вводять в основу у вигляді суспензіі ), емульсійні ( лікарська речовина розподілена в основі по типу емульсії ) і комбіновані.

*Класифікація основ*

Основи забезпечують необхідну масу мазі і, відповідно, належну концентрацію лікарських речовин, м'яку консистенцію, справляють істотний вплив на стабільність мазі. Ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей, швидкість і повнота їх резорбції багато в чому залежать від природи і властивостей основи. Відомо, що в суспензійних мазях на жирових основах частинки порошкоподібних лікарських речовин оточені товстим шаром основи, внаслідок чого їх лікувальна дія проявляється повільно. У порівнянні з жировими емульсійні мазі швидше проникають в шкіру, і лікарські речовини, перебуваючи у водній фазі, здійснюють більш швидку дію.

За спорідненостю до води всі мазеві основи ділять на три групи: ліпофільні, гідрофільні і ліпофільні - гідрофільні .

Ліпофільні( гідрофобні ) - основи, нерозчинні у воді та інших полярних рідинах. До них відносяться основи, що містять жири, воски, вуглеводні, силіконові рідини.

Гідрофільні - основи, розчинні у воді і які змішуються з іншими полярними рідинами. До них відносяться основи, що містять гелі високомолекулярних вуглеводів і білків ( крохмалю, желатину, ефірів целюлози); синтетичних сполук ( поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, поліакриламіду ); гелі неорганічних речовин ( бентоніту ).

Ліпофільно - гідрофільні (емульсійні) основи. До них відносяться мазеві основи з ліпофільно - гідрофільними властивостями за рахунок використання ПАР в якості емульгаторів. Емульгаторами служать натрієві, калієві, триетаноламінні солі жирних кислот, твін - 80. Твін - 80 це складний ефір олеїнової кислоти і поліоксиетилірованого сорбитану.

Блок-схема отримання мазей

|  |
| --- |
| Підготовлення лікарських речовин та основ |

|  |
| --- |
| Введення лікарських речовин в основу |

|  |
| --- |
| Гомогенізація |

|  |
| --- |
| Стандартизація |

|  |
| --- |
| Фасування й пакування |

Стадія «Підготовка лікарських речовин » включає подрібнення, просіювання, якщо лікарські речовини входять до мазі по типу суспензії; розчинення у воді або в компоненті мазевої основи, якщо це мазь - емульсія або мазь - розчин. Підготовка основи передбачає операції розчинення або сплавлення її компонентів у електроказанах марок ЕК - 40, ЕК - 60, ЕК - 125, ЕК - 250 або у котлах з паровими сорочками марок ПК - 125 і ПК - 250. Розплавлення основи здійснюється за допомогою спеціальної електропанелі або парового змійовика. Для перекачування розплавленої основи в реактор для приготування мазі використовують шестерні насоси .

Введення лікарських речовин в мазі проводиться з урахуванням їх фізико - хімічних властивостей і відповідно до наведеної таблиці:

Лікарська речовина

Розчинні в основі

-

Легко розчинні в основі

Не розчинна ні в основі,ні в воді

-

Розчиняють в основі

Сплавляють

з основою

Лік. р-н ‹5% (від маси

мазі)

-

Лік. р-н

›5%(від маси

мазі)

Лік. Р-н ›25%(

Здрібн. з

допоміжною

рідиною

Здрібн.з

частиною

розпл-ї основи

Здрібн.з

частиною

розпл-ї основи

Зміш. з

основою

Здрібн.з

частиною

розпл-ї основи

Здрібн.з

частиною

розпл-ї основи

Мазь

–

розчин

Мазь

-

сплав

Розчиняються в мінімальній кількості води

Емульгують при наявності ПАВ

Змішують з основою

Мазь

емульсійна

Мазі гомогенні

Мазь комбінована

Гетерогенна мазь

Мазь суспензійна

Паста

Для введення лікарських речовин в основу використовують реактори - змішувачі з якірною або планетарною мішалкою. З метою досягнення необхідної дисперсності суспензійних мазей вдаються до гомогенізації, яку виконують в мазетерках різних типів.

Після стандартизації мазі за якісним і кількісним вмістом лікарських речовин виробляють її фасування та упаковку за допомогою шнекових і дозуючих машин в банки скляні або з полімерних матеріалів, які закриваються кришками, або в туби, виготовлені з металу, внутрішня поверхня якого покривається лаком, або полімерного матеріалу.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати мазь борну. Визначити тип мазі.

2. Приготувати мазь камфорну. Визначити тип мазі.

3. Приготувати мазь « паста Унна ». Визначити тип мазі.

*Завдання № 1* . Приготувати 50г 10 % мазі борної наступного складу:

 Кислоти борної - 10г

Вазеліну - 90г

*Приготування* . 45г попередньо зваженого вазеліну розплавляють у фарфоровому стаканчику на водяній бані при температурі 50 – 550 С. Температуру контролюють за допомогою термометру. Борну кислоту просівають за допомогою металевого сита, відважують 10г і по частинах завантажують в розплавлену основу при постійному помішуванні. Перемішування проводять до повного охолодження мазі. Готову мазь ретельно розтирають. Мазь фасують у баночки по 25г.

*Завдання№2* Приготувати 30г 10 % мазі камфорної наступного складу:

Камфори - 10г

Вазеліну - 60г

Ланоліну - 30г

*Приготування.*В випарній чаші або фарфоровому стаканчику на водяній бані при температурі 500 С розплавляють 18г попередньо зваженого вазеліну. У розплавлений вазелін додають 9г ланоліну безводного і продовжують плавлення компонентів основи. Отриманому сплаву вазеліну з ланоліном дають злегка охолонути і в основі розчиняють 3г камфори. Готову мазь фасують у флакони з притертою кришкою.

*Завдання № 3* . Приготувати 50г « пасти Унна » наступного складу:

Цинку оксиду - 10г

 Желатину - 10г

 Гліцерину - 40г

  Води очищеної – 40см3

*Приготування*. 10г желатину в випарній чаші на 40 - 60 хвилин заливають 40см3 води очищеної, потім додають 30 - 35г гліцерину і отриману суміш нагрівають на водяній бані до 500 С для розчинення желатину. Оксид цинку ретельно розтирають з залишеною частиною гліцерину, після чого отриману суспензію частинами при перемішуванні додають в желатино - гліцеринову основу і в теплому вигляді фасують по 25г у скляні банки з кришкою, що нагвинчується.

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарственных форм . М.: Медицина , 1991.
5. Государственная Фармакопея ХІ изд., вып.1 и 2. М.: Медицина, 1987.
6. И.А.Муравьев. Технология лекарственных форм. М.:Медицина, 1991.
7. И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарств. М.: Медицина, 1977.
8. Технология и стандартизация лекарств. Под. ред. проф. Георгиевского В.П. и проф. Конева Ф.А. Харьков: РИРЕГ, 2000.
9. Технология лекарственных форм. Под ред. Л.А. Ивановой. М.: Медицина , 1991.

# Лабораторне заняття № 9 «Стерильні лікарські форми»

*Мета:* вивчити вимоги, які ставляться до виробництва стерильних лікарських форм. Освоїти технологію виробництва ін'єкційних розчинів. Навчитися складати робочі прописи для отримання ін'єкційних розчинів.

*Контрольні запитання для самопідготовки*:

1. Як класифікуються стерильні лікарські форми?
2. Вимоги GMP до чистоти повітряного середовища і виробничих приміщень.
3. Вимоги GMP до технологічного процесу і обладнанню.
4. Вимоги GMP до персоналу і технологічного одягу.
5. Вимоги GMP до контролю якості стерильної продукції.

*План*:

1. Вивчення вимог GMP, що ставляться до виробництва стерильних лікарських форм.
2. Вивчення методик проведення контролю якості стерильних лікарських форм.
3. Складання робочих прописів для отримання ін'єкційних розчинів.

*Інформаційний матеріал*

*Класифікація стерильних лікарських форм*.

Стерильні лікарські форми являють собою лікарські засоби для парентерального застосування . Це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них відносяться розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для отримання розчинів та імплантації, ліофілізовані препарати, що вводяться в організм парентерально (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, в різні порожнини ). До цієї ж групи умовно можна віднести очні лікарські форми, які вимагають тих же умов виробництва, що і лікарські форми для ін'єкцій. Рівень вимог до лікарських засобів для парентерального застосування визначено статтею «Лікарські засоби для парентерального застосування » Державної Фармакопеї України.

Згідно даній статті лікарські засоби для парентерального застосування класифікуються наступним чином :

- ін'єкційні лікарські засоби;

- внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;

-концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів;

- порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів;

- імплантати.

  Ін'єкційні лікарські засоби - це стерильні розчини, емульсії або суспензії .

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби - це стерильні водні розчини або емульсії з водою в якості дисперсійного середовища, які повинні бути ізотонічні крові.

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення.

 Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою тверді стерильні речовини, поміщені в контейнер. При струшуванні з вказаним обсягом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють або прозорий, вільний від часток розчин, або однорідну суспензію .

Імплантанти - являють собою стерильні тверді лікарські засоби, що мають відповідні для парентеральної імплантації розміри і форму і які вивільняють діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Вони повинні бути упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Препарати для парентерального введення володіють рядом переваг перед іншими ГЛЗ :

-швидкість дії та біологічна доступність лікарської речовини ;

-точність дозування;

-можливість введення лікарського препарату хворому, що знаходиться в несвідомому стані;

-відсутність впливу секретів шлунково-кишкового тракту і ферментів печінки;

-стабільність і можливість зберігання протягом тривалого терміну.

*Вимоги до умов виробництва стерильних лікарських форм*

 Парентеральне застосування препаратів передбачає порушення шкірного покриву, що пов'язано з можливим інфікуванням і введенням механічних включень . Тому виробництво ін'єкційних лікарських форм в порівнянні з іншими галузями фармацевтичної промисловості має специфічні особливості, які диктуються вимогами до ін'єкційних розчинів ( стерильність, апірогенність, відсутність механічних включень). Для створення оптимальних умов, що забезпечують випуск високоякісних лікарських форм, в останні роки розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, що викладені в Настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015»; GMP ВООЗ « Sterile pharmaceutical products » (1992); GMP EC " Manufacture of sterile medicinal products " ( 1997); ГНД 01.001.98 GМР «Належна виробнича практика GМP » (1998).    Однією з умов виробництва якісної стерильної продукції і торгівлі нею на вітчизняному і зарубіжних фармацевтичних ринках є забезпечення якості препаратів за рахунок виконання, у першу чергу, принципів і правил належної виробничої практики GMP ( Good manufacturing practice ).

Належна виробнича практика ( НВП ) - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється за стандартами якості, які вимагає торгова ліцензія, і відповідає її призначенню. На даний час в Україні прийняте до виконання варіант GMP EC. Для забезпечення всіх показників якості стерильної продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги, які пред'являються до проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного обладнання, вентиляції та чистоти повітря. Пред'являються також певні вимоги до персоналу і виробничої санітарії .

*Виробництво ін'єкційних розчинів*

Технологія ін'єкційних розчинів представляє собою складне багатостадійне виробництво, що включає як основні, так і допоміжні роботи. Виробничий процес починається з допоміжних робіт з підготовки виробництва, до яких відносяться наступні операції:

- санітарна підготовка виробничих приміщень

-підготовка стерильного вентиляційного повітря

-підготовка технологічного обладнання та інвентарю

-підготовка технологічного одягу

-підготовка персоналу .

Після виконання допоміжних робіт приступають до проведення технологічного процесу, який починається зі стадії приготування розчину. Стадія приготування розчину включає наступні операції : розчинення речовин і фільтрацію. Приготування розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом у герметичних реакторах, забезпечених оболонкою і пристроєм, що перемішує. Розчинення важкорозчинних лікарських речовин ведуть при нагріванні і перемішуванні. Нормативно - технічна документація пред'являє високі вимоги до чистоти ін'єкційних розчинів, що досягається їх фільтруванням. Очищення від механічних включень здійснюють на нутч - і друк - фільтрах. А необхідну стерильність і апірогенність забезпечують за рахунок використання глибинних і мембранних фільтрів.

Очищений розчин передають на стадію ампулювання, яка включає операції наповнення і запаювання ампул. Наповнення ампул розчином здійснюється двома способами: вакуумним або шприцевим . Наповнені і запаяні ампули підлягають стерилізації.

Ін'єкційні препарати відповідно до ГФ ХІ видання проходять контроль на механічні включення, на стерильність і на пірогенність .

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Скласти робочий пропис для отримання 5000 см3 20% розчину натрію кофеїн - бензоату. Коефіцієнт збільшення обсягу 0,65 см3/ г, а густина 20% розчину 1,073.
2. Приготовлено 500 см3 розчину натрію кофеїн - бензоату. Аналіз показав, що розчин містить 19 % препарату. Скільки треба додати натрію кофеїн - бензоату до отримання стандартної концентрації ( 20 %) розчину. Густина розчину 1,073 г / см3.
3. Приготовлено 200 см3 розчину глюкози для ін'єкцій. Аналіз показав, що розчин містить 38 % препарату. Скільки треба додати глюкози з вологістю 9,8% до отримання 40% розчину з густиною 1,1498 г / см3.

Нижче наводиться приклад складання робочого пропису для отримання розчину для ін'єкцій.

**ЗАВДАННЯ**

 Скласти робочий пропис для отримання 1 л 10% розчину глюкози для ін'єкцій. Вологість глюкози 9,8 %, коефіцієнт збільшення обсягу 0,69 см3 / г, а густина 10% розчину 1,0341 г / см3.

**РІШЕННЯ**

1. Щоб скласти робочу пропис необхідно розрахувати кількість глюкози:

10 г - 100 см3

х - 1000 см3 х = 100 г

1. Так як глюкоза містить вологу, потрібно перерахувати її кількість за формулою:

 ,

Х - кількість глюкози з урахуванням її вологості, г

а - кількість безводної глюкози, г

в - процентний вміст води в речовині

 г

1. До складу 10% розчину глюкози входить стабілізатор Вейбеля, який, як правило, готують заздалегідь. Усі розчини глюкози незалежно від концентрації стабілізуються реактивом Вейбеля в кількості 5% від об'єму розчину:

1000 см3 - 100%

х - 5% х = 50 см3

1. Якщо користуватися мірним посудом, то робочий пропис виглядає наступним чином:

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

Стабілізатор Вейбеля 50 см3

Вода для ін'єкцій до 1000 см3

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

1 г - 0,69 см3

110,86 · 0,69 = 76,5 см3

Знаходимо об'єм води: 1000 см3 - 76,5 см3 – 50 = 873,5см3

**РОБОЧИЙ ПРОПИС**:

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

Стабілізатор Вейбеля 50 см3

Вода для ін'єкцій 873,5 см3

1. Складемо робочу пропис через щільність розчину:

1000 см3 \* 1,0341 = 1034,1 г

Кількість води для ін'єкцій:

1034,1 - 110,86 = 923,24 (см3)

Розраховуємо кількість води з урахуванням доданого стабілізатора:

923,24 - 50 = 873,24 (см3)

**РОБОЧИЙ ПРОПИС**:

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

Стабілізатора Вейбеля 50 см3

Вода для ін'єкцій 873,24 см3

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т1, 2. Под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков : НФАУ, 2002.
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп . В 2-х томах. М.: Медицина , 1980.
3. Технология лекарственных форм. Под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина , 1991.
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарственных форм . М.: Медицина , 1991.
5. Государственная Фармакопея ХІ изд., вып.1 и 2. М.: Медицина, 1987.
6. И.А.Муравьев. Технология лекарственных форм. М.:Медицина, 1991.
7. И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологи лекарств. М.: Медицина, 1977.
8. Технология и стандартизация лекарств. Под. ред. проф. Георгиевского В.П. и проф. Конева Ф.А. Харьков: РИРЕГ, 2000.
9. Технология лекарственных форм. Под ред. Л.А. Ивановой. М.: Медицина , 1991.
10. Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова. Руководство к лабораторным занятиям по завод ской технологи лекарств. М.: Медицина, 1991.

# Лабораторне заняття № 10 «Розчини високомолекулярних сполук (ВМС)»

*Мета:* навчитися готувати розчини ВМС та оцінювати їх якість.

*Контрольні запитання для самопідготовки:*

1. Класифікація і характеристика ВМС.
2. Особливості розчинення у воді різних ВМС.
3. Очищення розчинів ВМС і правила зберігання.

*Інформаційний матеріал*

До ВМС відносяться речовини з молекулярною масою понад 10 000 Да (білки, вуглеводи та ін). Молекули ВМС дифільні, тобто містять полярні групи: -СООН, -NH2, -OH і неполярні групи: -СН3 , -СН2 , -С6Н5 . Таким чином, молекула ВМС дифільна, проте в ній переважають полярні групи. Тому ВМС розчиняються у воді. За формою молекул ВМС розділяють на дві групи: зі сферичною ( білки ) і лінійною (крохмаль, похідні целюлози та ін).

Розчиненню ВМС завжди передує набухання. Набухання - це мимовільний процес збільшення об’єму за рахунок поглинання розчинника. Розчинення речовин зі сферичною формою молекул мало відрізняється від процесу розчинення низькомолекулярних речовин. Дисперсійний зв'язок між такими молекулами невеликий. Молекули легко гідратуються і переходять у розчин. Подібні ВМС називають сполуками, що необмежено набухають ( пепсин, трипсин, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, декстрин ).

ВМС, що мають лінійну структуру макромолекул, складаються з великої кількості послідовно з'єднаних хімічними зв'язками мономерів. Такі молекули гнучкі, вони можуть згортатися, утворюючи спіралі або витягнуті ланцюги. Подібні ВМС називають сполуками, що обмежено набухають.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати розчин пепсину
2. Приготувати розчин желатину
3. Приготувати розчин крохмалю

*Завдання №1* Приготувати 100 см3 розчину пепсину наступного складу:

Пепсину - 1 г

Води очищеної - 80 см3

Розчину соляної кислоти ( 1: 10 ) - 20 см3

Пепсин - протеолітичний фермент, який отримують із слизової оболонки шлунка свиней. Пепсин легко інактивується у сильно кислому середовищі, тому його розчиняють в розбавленій соляній кислоті.

*Опис ходу роботи*. Спочатку готують розчин соляної кислоти ( 1:10 ). Для цього беруть 2 мл конц. HCl та об'єм доводять до 20 см3. У колбі змішують 80 см3 води очищеної і 20 см3 розведеної HCl. В одержаний розчин додають 1 г пепсину.

Проціджувати розчин пепсину слід через рихлий тампон з вати, промитий гарячою водою. Папір для фільтрування не використовують, так як в кислому середовищі білок здобуває позитивний заряд, а папір, гідролізуючись, заряджається негативно, внаслідок чого можлива абсорбція білка на папері. Зберігають розчин пепсину у флаконі оранжевого скла в прохолодному місці.

*Завдання №2* Приготувати 100 см3 розчину желатину наступного складу:

Желатину - 3 г

Води очищеної - до 100 см3

Желатин - суміш білкових речовин тваринного походження - продукт часткового гідролізу колагену, що міститься в сполучних тканинах, шкірі, хрящах, сухожиллях і кістках тварин.

*Опис ходу роботи*. Подрібнений желатин в кількості 3 г поміщають у фарфорову чашку, заливають 4-5-кратною кількістю води кімнатної температури і залишають набухати на 30-40 хвилин. Потім додають решту води і нагрівають на водяній бані до повного розчинення. Теплий розчин проціджують через рихлий тампон з вати або подвійний шар

марлі у флакон.

*Завдання №3* Приготувати 100 см3 2% розчину крохмалю наступного складу:

Крохмалю - 1 частина

Води очищеної холодної - 4 частини

Води очищеної киплячої – 45 частин

Крохмаль складається з двох основних фракцій: 10-20% розчинної у воді амілози і 90-80% не розчинної у воді, але набухаючого в ній амілопектину. У холодній воді крохмаль не розчинний, в гарячій - зерна його набухають і утворюють густу рідину - крохмальний клейстер.  
  
*Опис ходу роботи*. У фарфоровій чашці кип'ятять 90 см3 очищеної води і у киплячу воду додають тонкою цівкою приготовану в стаканчику суспензію 2 г крохмалю в 8 см3 холодної очищеної води. При цьому суміш енергійно перемішують, не допускаючи грудочок крохмалю. Розчин доводять до кипіння, кип'ятять 1-2 хв, поки рідина не загусне. Охолоджують розчин і проціджують через подвійний шар марлі у флакон оранжевого скла.

У висновках необхідно зазначити особливості розчинення ВМС і чим відрізняється процес розчинення ВМС від низькомолекулярних сполук. Вказати призначення і область застосування отриманих розчинів в якості лікарських засобів.

***Література***

1. Технология лекарственных форм; Под ред. А.А.Ивановой, Т.С.Кондратьевой. – М.: Медицина, 1983. – Т.1.2.
2. Д.Н.Синев, И.Я.Гуревич. Технология и анализ лекарств. – М.: Медицина, 1983.
3. И.А.Муравьева. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980. – Т.1.2.
4. Фармацевтическая технология. Под ред.проф. В.И. Погорелова. Ростов на Дону: Феникс, 2002.
5. И. С. Ажгихин. Технология лекарств.- М.: Медицина, 1980.
6. И. С. Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М. : Медицина, 1977.
7. Ю. К. Сандер. Практикум по технологии галеновых препаратов – Л.: Медгиз, 1966.
8. Технология лекарственных форм. Под ред. Л.А.Ивановой. М.: Медицина, 1991.

# Лабораторне заняття №11 «Суспензії»

*Мета:* навчитися готувати суспензії та оцінювати їх якість у відповідності з нормативною документацією.

*Контрольні питання для самопідготовки:*

1. Яке визначення суспензій як лікарської форми?
2. Які властивості суспензій як гетерогенних систем?
3. Які умови стабільності суспензій?
4. Що таке седиментаційна стійкість суспензій?
5. Що таке агрегативна стійкість суспензій?
6. Які способи виготовлення суспензій?
7. Які умови зберігання і особливості відпустки суспензій?

*Інформаційний матеріал*

Суспензії - рідка лікарська форма, що представляє собою дисперсну систему, що містить одну або кілька твердих лікарських речовин, суспендованих у рідині. Мутність є невід'ємною зовнішньою ознакою суспензії із-за наявності в ній нерозчинних частинок.

Суспензії утворюються в наступних випадках:

• Тверда лікарська речовина мало або практично нерозчинна в рідині ( дисперсійному середовищі);  
• Перевищено межу розчинності твердої лікарської речовини в рідині;

• При взаємодії лікарських речовин, розчинних в рідині, утворюється нова речовина, нерозчинна в даному дисперсійному середовищі;

• При зміні розчинника ( розведення спиртових розчинів водними та ін).

Застосування лікарських речовин у формі суспензії має ряд переваг:  
• Введення нерозчинних речовин в тонкоподрібненому стані в рідке дисперсійне середовище дає можливість забезпечити виражений терапевтичний ефект, особливо в порівнянні з твердими лікарськими формами;

• Лікарські речовини у формі суспензії мають, як правило, пролонговану дію;  
• В суспензіях можна маскувати гіркий і неприємний смак лікарських речовин, пом'якшувати їх подразнюючу дію, що особливо важливо для дитячих лікарських форм.

Існує два методи виготовлення суспензій: дисперсійний та конденсаційний. Найчастіше суспензії готують дисперсійним методом, який заснований на подрібненні частинок лікарської речовини. При конденсаційному способі суспензії утворюються в результаті укрупнення вихідних частинок розчиненої речовини до частинок, що утворюють суспензію.

*Дисперсійний метод.* Полягає в диспергуванні твердої фази (гідрофільної та гідрофобної речовини) в ступці в присутності рідини. Для отримання суспензій гідрофільних речовин рекомендується застосовувати воду в кількості ½ від маси подрібнюваної лікарської речовини (правило Б.В. Дерягіна). Після подрібнення частинок використовують прийом взмучування з метою фракціонування частинок. Взмучування полягає в тому, що при змішуванні твердої речовини з рідиною, в 10-20 разів за обсягом перевищуючої її масу, дрібні частинки перебувають у зваженому стані, великі частинки осідають на дно. Тонку суспензію зливають, осад повторно подрібнюють і взмучують з новою порцією рідини. Операцію повторюють, поки весь осад не перейде в тонку суспензію.

*Конденсаційний метод.* Суспензії отримують шляхом укрупнення вихідних частинок лікарських речовин. Розрізняють два методи: заміни розчинника (фізична конденсація) та хімічне диспергування ( хімічна конденсація). При додаванні спиртових розчинів з розчиненими лікарськими речовинами до водних розчинів у методі заміни розчинника відбувається виділення нерозчинних у воді речовин. Якщо заміна розчинника відбувається у великому об'ємі розчину, відбувається різка зміна концентрації етанолу з утворенням великої кількості крупних частинок - центрів кристалізації.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати суспензію крохмалю
2. Приготувати суспензію KBr з настойкою пустирника

*Завдання №1* Приготувати 100 см3 суспензії крохмалю наступного складу:

Крохмалю - 1,5 г

Вісмуту нітрату - 1,5 г

Води очищеної - до 100 см3

*Опис ходу роботи*. В ступці подрібнюють 1,5 г крохмалю і 1,5 г вісмуту нітрату основного з 1,5 см3 води (правило Б.В. Дерягіна), додають 30-45 см3 води, суміш взмучують і залишають у спокої на 2-3 хв. Тонку суспензію обережно зливають з осаду у флакон. Вологий осад додатково розтирають товкачем, змішують з новою порцією води, зливають. Подрібнення і взмучування повторюють, поки всі великі частинки не перетворяться в тонку суспензію. Оскільки суспензії є нестійкими системами, їх перед вживанням збовтують.

*Завдання №2* Приготувати 200 см3 суспензії KBr з настойкою пустирника наступного

складу:

Розчину KBr (1:5 ) – 20 см3

Води очищеної - 180 см3

Настоянки пустирника - 6 см3

*Опис ходу роботи.* У колбу V=250 мл спочатку наливають 20 см3 заздалегідь приготованого концентрованого розчину (1:5 ) KBr і додають 180 см3 очищеної води. В отриманий розведений розчин KBr швидко приливають 6 см3 настойки собачої кропиви. Готову суспензію зберігають у флаконі оранжевого скла.

У висновках за виконану роботу необхідно відзначити різницю в різних методах отримання суспензій. Вказати призначення і область застосування одержаних суспензій в якості лікарських засобів.

***Література:***

1. Технология лекарственных форм; Под ред. А.А.Ивановой, Т.С.Кондратьевой. – М.: Медицина, 1983. – Т.1.2.
2. Д.Н.Синев, И.Я.Гуревич. Технология и анализ лекарств. – М.: Медицина, 1983.
3. И.А.Муравьева. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980. – Т.1.2.
4. Фармацевтическая технология. Под ред.проф. В.И. Погорелова. Ростов на Дону: Феникс, 2002.
5. И.С.Ажгихин. Технология лекарств.- М.: Медицина, 1980.
6. И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М. : Медицина, 1977.
7. Ю.К.Сандер. Практикум по технологии галеновых препаратов – Л.: Медгиз, 1966.
8. Технология лекарственных форм. Под ред. Л.А.Ивановой. М.: Медицина, 1991.

# Лабораторне заняття №12 «Спиртові розчини»

*Мета:* навчитися готувати спиртові розчини різних концентрацій шляхом змішування концентрованого спирту з водою або з розведеним спиртом.

*Контрольні питання для самопідготовки:*

1. Що називається міцністю водно-спиртових розчинів?
2. В яких одиницях виражається міцність спирту?
3. Методика визначення міцності спирту.  
   Які водно-спиртові розчини є офіційними?
4. Явища, що спостерігаються при розведенні спирту водою.
5. Розрахункові формули у випадках розбавлення спирту в об.% і вага.%.  
   Графічний спосіб для розрахунку матеріальних потоків у разі змішування міцного і слабкого спиртів.

*Інформаційний матеріал*

Спиртові розчини займають значне місце серед неводних розчинів лікарських речовин. Для приготування спиртових розчинів та екстракційних препаратів використовується етанол. На виробництво надходить 96,2-96,7% етанол, який розводять водою до необхідної концентрації. Абсолютним етанолом вважається безводний (б/в) етанол, що приймається при розрахунках за 100%.

Міцністю водно-спиртового розчину називається процентний вміст безводного (абсолютного) спирту в даному розчині. Міцність спирту може бути виражена у вагових відсотках (у відсотках по масі), які вказують на ваговий вміст безводного спирту в грамах в 100 г розчину, або в об'ємних відсотках, що показують об'ємний вміст безводного спирту в см3 в 100 см3 розчину.

Переведення об'ємних відсотків ( q ) у вагові ( р ) проводять за формулою:

а переведення вагових відсотків ( р ) у об'ємні ( q ) - за формулою:

D100 - густина безводного спирту (0,78927);  
Dq - густина водно-спиртового розчину, міцність якого q об.% ;  
Dp - густина водно-спиртового розчину, міцність якого р об.%.

Міцність спирту визначають за допомогою спиртомірів - скляного або металевого. Визначення міцності спиртового розчину проводиться шляхом занурення спиртоміра в розчин і відповідного відліку по шкалі. Для цього беруть скляний циліндр, попередньо ретельно вимитий теплою водою і насухо витертий. Таким же чином готують до занурення і сам спиртомір, обмиваючи його очищеною водою і обтираючи чистим рушником, при чому не слід торкатися руками вже потертих частин спиртоміру. Перед зануренням спиртоміра розчин повинен бути ретельно перемішаний. Взявши спиртомір за верхній кінець стрижня, обережно занурюють його в розчин і потім випускають з руки так, щоб він вільно занурювався під дією своєї ваги. Спиртомір повинен плавати в розчині, не торкаючись стінок циліндра. Почекавши 3-4 хвилини, дивляться, в якому місці рівень рідини перетинає шкалу спиртоміра. Відлік ведуть по нижньому краю меніска.

Для фармацевтичного виробництва офіційними вважаються водно-спиртові розчини 90, 70 і 40% концентрації етанолу.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Найменування водно-спиртового разчину | Вміст безводного спирту в об.% | Густина  ρ , кг/л | Кількість в г для отримання 1000 г водно-спиртового розчину | |
| спирта 95 % | води |
| Spiritus aethylicus 95% | 95-96 | 0,812-0,808 | - | - |
| Spiritus aethylicus 90% | 90-91 | 0,830-0,826 | 927 | 73 |
| Spiritus aethylicus 70% | 70-71 | 0,886-0,883 | 675 | 325 |
| Spiritus aethylicus 40% | 39,5-40,5 | 0,949-0,947 | 360 | 640 |

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Отримати спиртовий розчин шляхом розбавлення спирту в об'ємних відсотках
2. Отримати спиртовий розчин шляхом розбавлення спирту у вагових відсотках
3. Отримати спиртовий розчин середньої міцності з наявних міцного і розведеного спирту.

*Завдання №1* Приготувати 200 см3 70% спирту з наявного 95% спирту.  
  
Для розведення спирту в об'ємних відсотках користуються формулою:

x - необхідна кількість за об’ємом розводимого спирту;  
p - отримана кількість за об’ємом розведеного спирту;  
b - концентрація розведеного спирту в об'ємних відсотках;  
a - концентрація розводимого спирту в об'ємних відсотках.  
  
*Опис ходу роботи*. Спочатку розраховують необхідну кількість 95% спирту:

*x* =

.

Необхідно відміряти 147,37 см3 95% спирту і в мірній колбі розбавити його водою до 200 см3. Необхідну кількість води можна розрахувати за таблицею, складеною Г.І. Фертманом. З таблиці видно, що в 100 см3 95% спирту міститься 6,173 см3 води. Отже, у 147, 37 см3 спирту кількість води:

100 - 6,173  
147,37 - Х  
  
Х=

З тієї ж таблиці в 100 см3 70% спирту води міститься 33,36 см3, а в 200 см3 - 66,72 см3. Таким чином, для одержання 200 см3 70% спирту необхідно додати води 66,72-9,10=57,62 см3. Після змішування води зі спиртом замість сумарної кількості ( 147,37+57,62=204,99 см3) внаслідок «контракції» вийде 200 см3 суміші.

*Завдання №2* Приготувати 100 г 40% спирту з 96,1% спирту.

Для розведення спирту у вагових відсотках користуються тією ж формулою:

З тією лише різницею , що x і p означають вагові кількості, а величини a і b - вагові відсотки.

*Опис ходу роботи.* Спочатку розраховують необхідну кількість 96,1% спирту:

Х=

Необхідно зважити 35,4 г 96,1% спирту і додати 64,6 г (64,6 см3) води. 33,33 і 94,01 - вагові відсотки, відповідні 40 об.% і 96,1 об.% спирту ( приймаються за алкоголеметричною таблицею).

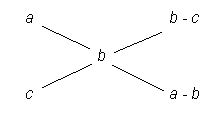
*Завдання №3* Приготувати 100 г 70% спирту з міцного (96,1%) та

розведеного (8,8%) спиртів.

Для отримання спирту середньої міцності з наявних міцного і розведеного спирту, користуються формулою:

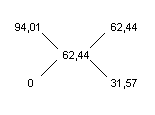
x - необхідна кількість за вагою міцного спирту;  
p - отримується кількість за вагою спирту необхідної (середньої) міцності;  
b - концентрація спирту необхідної міцності у вагових відсотках;  
a - концентрація міцного спирту у вагових відсотках;  
з - концентрація наявного розведеного спирту у вагових відсотках.  
  
*Опис ходу роботи.* Розраховуємо кількість розведеного спирту міцністю 8,8%, який додається до міцного спирту 96,1%, щоб отримати 100г 70% спирту

Необхідно зважити 63,69 р 96,1% спирту і додати 36,31 г розведеного спирту міцністю 8,8%. 62,44; 94,01 і 7,05 - вагові відсотки, відповідні 70 об.% ; 96,1 об.% і 8,8 об.% спирту.  
Замість зазначених формул можна скористатися для розрахунку графічним способом, відомим у практиці під назвою «зірочки»:



а - міцність вихідного спирту у вагових відсотках;  
b - міцність водно-спиртового розчину бажаної концентрації у вагових відсотках;  
c - концентрація розчинника;  
b-c - кількість вихідного спирту;  
a-b - кількість розчинника.

Приклад : Дано спирт 96,1 об.% і вода. Потрібно отримати спирт 70 об.%.   
Після переведення об'ємних відсотків (96,1 і 70) у вагові (94,01 і 62,44) дізнаємося, що для отримання спирту 70 об.% потрібно на кожні 62,44 кг спирту 96,1 об.% взяти 31,57кг води.



У висновках необхідно описати явища, що спостерігаються при розведенні міцного спирту водою.

***Література***

1. Промышленная технология лекарств. Т 1,2. Под ред.проф. В.И.Чуешова. Харьков: НФАУ, 2002
2. И.А.Муравьев. Технология лекарств. В 2-х томах. М.: Медицина, 1980
3. Технология лекарственных форм. Под ред. Т.С.Кондратьевой. М.: Медицина,1991
4. В.М.Грецкий, В.С.Хоменок. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм. М.: Медицина, 1991
5. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. Под ред. Проф. А.И.Тенцовой. М.: Медицина,1986.
6. И.С. Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М.: Медицина , 1977

# Лабораторне заняття № 13 «Приготування таблеток»

*Мета*: навчитися готувати таблетки різними методами та оцінювати їх якість.  
*Контрольні питання для самопідготовки*:

1. Таблетки як лікарська форма
2. Методи таблетування
3. Які лікарські речовини можуть таблетуватись без гранулювання?
4. Як можна поліпшити технологічні властивості порошків і здійснити пряме пресування?
5. За якими показниками оцінюють якість таблеток?
6. Які фактори впливають на біологічну доступність діючих речовин в таблетках?

*Інформаційний матеріал*

Таблетки - тверда дозована лікарська форма, одержана пресуванням лікарських і допоміжних речовин або формуванням спеціальних мас. Загальна кількість допоміжних речовин у складі таблеток не повинна перевищувати 20% від маси лікарських речовин.  
Таблетки, завдяки малому обсягу, високій точності дозування, зручності зберігання і транспортування отримали широке поширення.

У методі пресування для отримання таблеток використовують таблеткові машини, що складаються з завантажувальної воронки, що забезпечує рівномірне надходження пресованого матеріалу в матрицю таблеткової машини і пресуючого механізму, представленого матрицею і двома пуансонами. Матриця являє собою сталевий циліндр з наскрізним отвором діаметром від 3 до 25 мм. Пуансони - верхній і нижній - циліндричні стержні, які входять в отвір матриці зверху і знизу і забезпечують пресування таблетки під дією тиску.

Таблетування - складний технологічний процес, який складається з ряду стадій. В залежності від двох найбільш важливих властивостей маси, яка підлягає таблетуванню, а саме, сипучості і пресуємості технологічний процес може змінюватись. В даний час найбільш поширені три його варіанти: таблетування з попередніми вологим або сухим гранулюванням і пряме пресування.

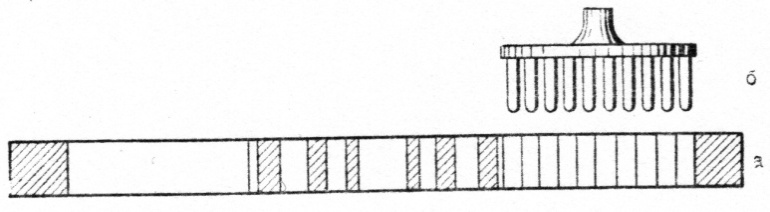
Методика приготування таблетмаси з використанням вологого гранулювання описана у «Практичному керівництві до лабораторних занять з промислової технології фармацевтичних препаратів, частина 1».

Таблетки, одержувані формуванням зволожених мас, називаються тритураційними таблетками. Їх виготовляють у тих випадках, коли необхідно отримати мікротаблетки (діаметр 1-6 мм), пресування яких на таблеткових машинах здійснити складно, або якщо під тиском може відбутися зміна лікарської речовини. У разі застосування тиску при отриманні таблеток нітрогліцерину може статися вибух цієї речовини.

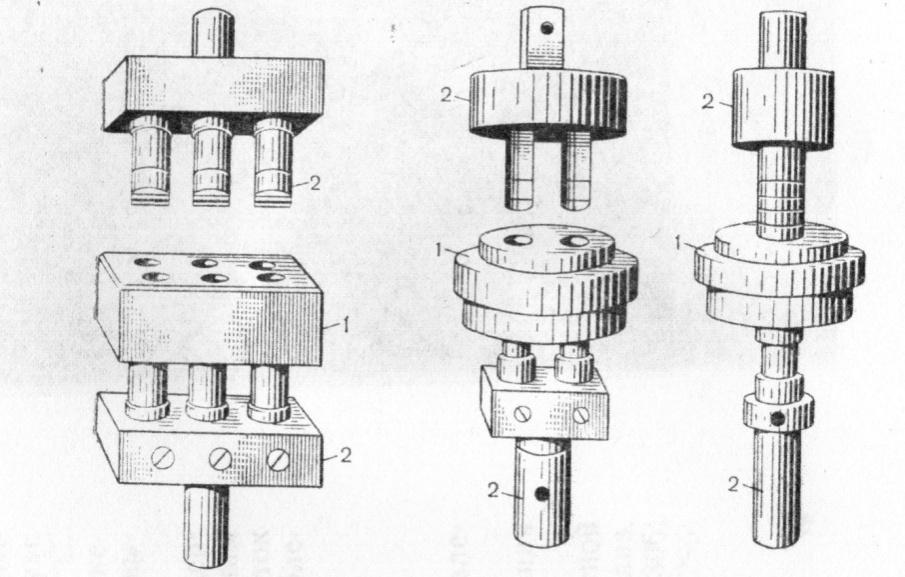
Тритураційні таблетки отримують з тонкоподрібнених лікарських і допоміжних речовин. В якості допоміжних речовин використовують зазвичай речовини, розчинні у воді: лактозу, сахарозу, глюкозу і їх суміші. Порошкоподібну суміш зволожують найчастіше етанолом до отримання пластичної, але не маркої і не в'язкої маси. Для їх одержання використовують матрицю з великою кількістю наскрізних циліндричної форми отворів. Вологу масу втирають в матрицю за допомогою шпателя. Потім за допомогою поршнів - пуансонів вологі таблетки виштовхують з матриць і сушать при температурі 30-40оС.

*Матриці та пуансони для отримання тритураційних таблеток.*

а– матриці; б – пуансони.



*Матриці (1) та пуансони (2) для отримання пресованих таблеток.*



Контроль якості таблеток проводять згідно вимогам фармакопейної статті «Таблетки» ГФ ХІ ДФУ або за такими показниками:

- органолептичні властивості;  
- механічна міцність;  
- розпадаємість;  
- розчинення;  
- середня маса таблеток;  
- вміст лікарських речовин у таблетках;  
- однорідність дозування;  
- визначення тальку, аеросилу.

***Завдання до лабораторної роботи***

1. Приготувати таблетки Анальгіну з попередніми вологим гранулюванням  
2. Приготувати таблетки Натрію хлориду прямим пресуванням  
3. Приготувати тритураційних таблеток Цинку сульфату.

*Завдання №1* Приготувати таблетки Анальгіну 0,5 г в кількості 10-15 штук на

ручному пресі.

*Опис ходу роботи*. Для отримання таблеток Анальгіну використовують опудрений сухий гранулят, отриманий за методикою, описаною в «Практичному керівництві до лабораторних занять з промислової технології фармацевтичних препаратів, частина 1». Опудрені сухі гранули відсівають від дрібних і великих фракцій, а потім пресують на ручному таблеточному пресі.

*Завдання №2* Приготувати таблеток Натрію хлориду 0,9 г в кількості 15-20 штук на

ручному пресі.

*Опис ходу роботи*. Для приготування таблеток Натрію хлориду 0,9 г методом прямого пресування використовують натрію хлорид з розміром частинок 0,25-0,5 мкм. Порошок натрію хлориду відсівають від дрібних і великих фракцій. Відсіяний продукт підсушують в сушильній шафі при 45оС протягом 30 хв, а потім пресують на ручному таблеточному пресі без додавання допоміжних речовин.

*Завдання №3* Приготувати 30 тритураційних таблеток Цинку сульфату 0,0003 г

наступного складу:

Цинку сульфату - 0,0003 г

Цукру молочного - 0,0277 г

*Опис ходу роботи.* Цукор молочний і цинку сульфат ретельно розтирають і змішують за правилом змішування порошків. Однорідну суміш масою 1,01 г (з урахуванням втрат 20%) зволожують 50% етанолом (з розрахунку 0,02 см3 на 0,15 г суміші) і втирають в матрицю. За допомогою пуансонів вологі таблетки виштовхують і сушать при температурі 40-60оС. Упаковують таблетки в скляні трубочки.

У висновках необхідно зазначити особливості різних методів таблетування. Описати відмінності фізико-технологічних характеристик пресованих і тритураційних таблеток.

***Література***

1.Промышленная технология лекарств. Т 1,2. Под ред.проф. В.И.Чуешова. Харьков: НФАУ, 2014

2.Технология лекарственных форм; Под ред. А.А.Ивановой, Т.С.Кондратьевой. – М.: Медицина, 1983. – Т.1.2.

3.Д.Н.Синев, И.Я.Гуревич. Технология и анализ лекарств. – М.: Медицина, 1983.

4.И.А.Муравьева. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980. – Т.1.2.

5.Фармацевтическая технология. Под ред.проф. В.И. Погорелова. Ростов на Дону: Феникс, 2002.

6.И.С.Ажгихин. Технология лекарств.- М.: Медицина, 1980.

7.И.С.Ажгихин. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М. : Медицина, 1977.

8.Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. Под ред. Проф. А.И.Тенцовой. М.: Медицина,1986.