

Волинський національний університет імені Лесі Українки  
Факультет хімії, екології та фармації  
Кафедра органічної хімії та фармації

**Федоровська М. І.**

# **Технологія ліків**

## **Частина 2**

Методичні рекомендації  
до лабораторних занять

Луцьк – 2022

*Рекомендовано до друку науково-методичною радою  
Волинського національного університету імені Лесі Українки  
(протокол № 4 від 19 грудня 2022 року)*

Рецензенти:

**Савчук Т.І.** – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки

**Сініченко А.В.** – канд. фарм. наук, асистент кафедри фармацевтичного управління, технології ліків і фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету

**Федоровська М.І. Технологія ліків. Частина 2:** методичні рекомендації до лабораторних занять / М.І. Федоровська: П “Зоря-плюс” ВОО ВОІ СОІУ, 2022. 69 с.

Методичні рекомендації призначені для виконання лабораторних робіт з освітнього компонента «Технологія ліків» студентами IV курсу факультету хімії, екології та фармації спеціальності «Фармація, промислова фармація» денної форми навчання.

## ЗМІСТ

Вступ	4
Лабораторна робота № 1 (28)	5
Лабораторна робота № 2 (29)	12
Лабораторна робота № 3 (30)	19
Лабораторна робота № 4 (31)	24
Лабораторна робота № 5 (32)	29
Лабораторна робота № 6 (33)	33
Завдання на ПМКР (34)	37
Лабораторна робота № 7 (35)	40
Лабораторна робота № 8 (36)	44
Лабораторна робота № 9 (37)	48
Лабораторна робота № 10 (38)	51
Лабораторна робота № 11 (39)	54
Лабораторна робота № 12 (40)	58
Лабораторна робота № 13 (41)	61
Завдання на ПМКР (42)	66
Список рекомендованої літератури	68

## ВСТУП

Вивчення освітнього компонента «Технологія ліків» полягає у засвоєнні здобувачами вищої освіти теоретичних основ і практичних умінь виготовлення /виробництва лікарських засобів в умовах аптек (аптечна технологія ліків) і фармацевтичних підприємств (промислова технологія ліків).

Метою вивчення промислової технології ліків є формування у студентів теоретичних знань та практичних навичок підготовки, обробки, виробництва, транспортування, зберігання вихідних матеріалів, напівпродуктів, готових продуктів (лікарських препаратів) і контролю їх якості.

Основні завдання освітнього компоненту «Технологія ліків» в частині промислової технології ЛП є:

- ознайомлення з організацією виробництва ЛП в умовах фармацевтичних підприємств згідно з вимогами Належної виробничої практики (GMP) та інших нормативних документів (ДФУ 2.0, ТУ, ДСТУ тощо);
- формування теоретичних знань і практичних навичок з технології виготовлення різних видів лікарських форм (ЛФ) в промислових умовах, проведення постадійного контролю якості ЛП, пошук шляхів удосконалення складу і технології ЛФ;
- вивчення впливу умов зберігання і виду пакування на стабільність ЛФ;
- вивчення промислового обладнання, у тому числі нового, приладів й автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва ЛФ, включаючи вимоги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до чистоти вихідної сировини, виробничих приміщень і персоналу.

Методичні рекомендації «Технологія ліків. Частина 2» містять інформацію, необхідну для підготовки до лабораторних занять студентами 4 курсу . Для кожної теми окреслено мету, актуальність, навчальні цілі, контрольні питання, перелік завдань для самостійної роботи, розрахункові задачі, завдання для виконання лабораторної роботи. В матеріалах також наведені завдання для підготовки до підсумкових модульних контрольних робіт: перелік теоретичних питань, приладів і обладнання для промислового виробництва і контролю якості ЛП, приклади розрахункових задач.

## Лабораторна робота №1 (28)

**Тема:** Нормативна документація у промисловому виробництві ЛЗ. Тверді лікарські форми промислового виготовлення. Матеріальний баланс

**Актуальність теми:** Промислове виробництво ліків регламентується відповідною нормативно-технічною документацією (НТД), затвердженою у встановленому порядку. НТД повинна забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно вдосконалюватися на основі досягнень науки і техніки і своєчасно переглядатися з метою заміни застарілих показників у відповідності з потребами охорони здоров'я населення.

Основними стадіями у приготуванні простих та складних порошків є подрібнення, просіювання та змішування. На кожному з цих етапів виникають втрати вихідних компонентів, які можна передбачити і звести до мінімуму за допомогою матеріального балансу. Тому студенти повинні вміти складати матеріальний баланс на кожній стадії приготування порошків, а також за допомогою особливих технологічних операцій навчитися мінімізувати витрати і, таким чином, збільшити вихід готового продукту.

### Навчальні цілі:

#### Знати:

- термінологію у виробництві ГЛЗ;
- категорії НТД на лікарські препарати, лікарську рослинну сировину і виробу медичної техніки;
- основні розділи, терміни дії та призначення ФС, ТФС, ТУ, ДСТУ;
- класифікацію промислових регламентів і їх основні розділи;
- теоретичні основи подрібнення твердих тіл;
- правила приготування простих і складних порошків;
- апаратуру для просіювання і змішування матеріалів у фармацевтичному виробництві.

#### Вміти:

- пояснити по стадіях блок-схему технологічних та технічних промислових регламентів.
- подрібнювати і змішувати порошкоподібні матеріали та ЛРС;
- складати матеріальний баланс у виробництві порошків;
- складати апаратурну і технологічну схему виробництва порошків;
- проводити контроль якості одержаних порошків.

### Завдання для самостійної позааудиторної роботи

1. Розглянути види нормативно-технічної документації, яка використовується в промисловому виробництві лікарських препаратів.
2. Поняття технологічного регламенту виробництва.
3. Поняття про машини й апарати. Передаючий і виконуючий механізми.
4. Порошки як лікарська форма. Прості і складні порошки.
5. Характеристика машин і апаратів для подрібнення, просіювання і змішування.

### Розв'язати задачі:

1. Визначити критичне і робоче число оборотів для кульового млина з діаметром 0,3 м.

2. При виробництві солі карловарської штучної замість 100,0 г одержано 99,70 г готового продукту. Написати рівняння матеріального балансу, визначити вихід, втрати, витратний коефіцієнт.

3. На одному виробництві дитячу присипку готують з розхідним коефіцієнтом 1,030, на другому – 1,060. На якому підприємстві технологічний процес організований краще?

4. На фармацевтичному підприємстві виготовляють дитячу присипку із втратами (€) 3,2 %. Напишіть рівняння матеріального балансу на виготовлення 200 кг порошку і розрахуйте витратний коефіцієнт.

### Контрольні питання

1. Поняття “нормативно-технічна документація”.
2. Види НТД, яку використовують для характеристики лікарських препаратів, лікарської рослинної сировини, виробів медичного призначення.
3. ФС і ТФС, термін дії, структура, призначення.
4. Види стандартів. Установи, які затверджують ДСТУ, ТУ, ТТУ.
5. Технологічний регламент, призначення, структура. Види технологічних регламентів.
6. Подрібнення у фармацевтичному виробництві. Види подрібнення. Ступінь подрібнення.
7. Типи подрібнюючих машин. Класифікація.
8. Пристрій і принцип роботи машин для подрібнення.
9. Просіювання. Ситова класифікація порошків.
10. Матеріали і види ситових полотен. Принципи нумерації сит ДФУ.
11. Характеристика і принцип роботи механізованих сит.
12. Змішування порошкоподібних матеріалів. Змішувачі, їх класифікація і характеристика.
13. Технологія приготування простих і складних порошків і зборів. Номенклатура порошків і зборів.
14. Контроль якості порошків.

### Самостійна аудиторна робота

**Завдання №1.** Ознайомитися з структурою і призначенням фармакопейних статей.

**Фармакопейна стаття** – аналітично-нормативний документ, який встановлює вимоги до лікарського препарату, його упаковки, умов і терміну зберігання і методів контролю якості. ФС затверджується на лікарський препарат, ЛРС серійного виробництва. Термін дії ФС – не більше 5-ти років. Фармакопейні статті всіх видів і зміни до них мають силу державних стандартів і затверджуються Фармакопейним комітетом МОЗ України. ФС на лікарський засіб, який випускається кількома підприємствами, розробляється за участю всіх підприємств-виробників. ТФС втрачає силу з введенням в дію ФС на цей лікарський засіб.

Зміст, порядок розміщення розділів у фармакопейних статтях на лікарські препарати викладений у ДОСТ 424-1-92 „Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину”. В заголовку ФС вказується назва латинською, українською мовою і хімічна назва препарату. В залежності від змісту текст ФС може бути розбитий на розділи і при необхідності мати вступ. Склад розділів і їх зміст визначаються у відповідності з

особливостями фізико-хімічних властивостей чи походженням препарату і записуються в такій послідовності:

- 1) склад
- 2) опис
- 3) розчинність
- 4) тотожність
- 5) температура плавлення, застигання, температурні межі перегонки
- 6) густина
- 7) кут обертання
- 8) питомий показник поглинання
- 9) показник поглинання
- 10) прозорість
- 11) забарвлення
- 12) кислотність, лужність чи рН розчину
- 13) сторонні (специфічні) домішки
- 14) органічні домішки
- 15) залишкові кількості розчинників
- 16) хлориди
- 17) сульфати
- 18) втрата в масі при висушуванні
- 19) визначення води методом Фішера чи методом дистиляції
- 20) сульфатна зола і важкі метали
- 21) арсен
- 22) мікробіологічна чистота
- 23) кількісне визначення
- 24) упаковка
- 25) маркування
- 26) транспортування
- 27) зберігання термін придатності основна фармакологічна дія.

Окремі розділи можуть об'єднуватися, якщо необхідно, вводять інші розділи. У ввідній частині для однокомпонентного готового лікарського засобу вказується хімічна назва індивідуальної речовини; для лікарських препаратів і готових лікарських форм, одержаних з рослинної сировини, вказується латинська, українська назва сировини, похідної рослини і родини.

Склад препарату приводиться у вигляді переліку компонентів з вказанням відповідної НТД. Кількість кожного компоненту подається із розрахунку отримання 100 г препарату; для настоянки, рідких екстрактів, сиропів, розчинів, ароматних вод, спиртів – з розрахунку на 1 л або 1 кг.; таблеток, драже, супозиторіїв, капсул – склад на одну одиницю даної лікарської форми; для крапельно-дозованих ліків – кількість кожного компоненту і з розрахунку отримання 100мл препарату.

Вміст (норма) основної речовини приводиться в розділі ФС „Кількісне визначення” в процентах, активність – в одиницях дії (ЕД) і мікрограмах на 1мл в перерахунку на активну речовину (ЕД/мг або мкг/мг) в субстанції або лікарському препараті. Для таблеток вказуються межі вмісту основної речовини в грамах в 1 таблетці, в розрахунку на її середню масу, в супозиторіях – в грамах на одну свічку або шарік, в драже – в грамах на 1-не драже, в розчинах для ін'єкцій – в грамах на 1 мл.

ФС всіх категорій після їх затвердження реєструються Міністерством охорони здоров'я з присвоєнням позначення, яке складається з індекса міністерства (42),

реєстраційного номера і двох останніх цифр – рік затвердження або перегляду статті, наприклад, 42-2619-89.

**Завдання № 2.** Ознайомитися з структурою і призначенням промислових регламентів.

Робота фармацевтичного підприємства повинна бути ретельно спланована і строго регламентована з урахуванням вимог діючих стандартів. Цього вимагає специфіка виробництва, на якому переробляється велика кількість дорогої і різноманітної сировини, де будь-яка помилка в технології може привести до значного матеріального збитку і браку готової продукції. Щоб уникнути помилок і для забезпечення гарантії якості готової продукції виробничий процес повинний здійснюватися в стандартних умовах.

Такі умови на фармацевтичному підприємстві забезпечує *технологічний регламент* (ТР), у якому визначені технічні засоби, норми і нормативи технології конкретних ліків.

*Регламент — це основний правовий документ, що визначає порядок діяльності підприємства по випуску ліків.*

Відступ від правил, викладених у промисловому регламенті, неприпустимий. За виконанням цих правил стежить відділ технічного контролю (ВТК) підприємства, у розпорядженні якого є контрольна-аналітична лабораторія і штат контролерів у відділах і цехах підприємства. Їхня основна функція — здійснення строгого контролю за дотриманням правил проведення всього технологічного процесу виробництва лікарського препарату. ВТК має право припинити виробничий процес у випадку виявлення відхилень від регламенту.

Регламент розробляється на кожен продукт, який випускається, на основі експериментальних досліджень і включає наступні розділи:

- Характеристика кінцевої продукції виробництва;
- Хімічна схема виробництва;
- Технологічна схема виробництва;
- Апаратурна схема виробництва і специфіка обладнання;
- Характеристика сировини, напівпродуктів, матеріалів і проміжної продукції;
- Виклад технологічного процесу;
- Матеріальний баланс;
- Відходи виробництва; технологічні і вентиляційні викиди в атмосферу, їх використання або знешкодження;
- Контроль під час виробництва;
- Охорона праці, пожежна безпека і виробнича санітарія;
- Перелік виробничих інструкцій і стандартних робочих методик;
- Охорона навколишнього середовища;
- Техніко-економічні нормативи;
- Інформаційні матеріали.

Розрізняють такі види регламентів: лабораторний, промисловий і пусковий.

*Лабораторний регламент* є узагальнюючим технологічним документом наукових досліджень по розробці лікарського препарату. Він служить підставою для проектування й експлуатації дослідно-промислової установки з метою відпрацювання технології нового лікарського препарату, його вироблення для клінічного вивчення.



**Дослідно-промисловий регламент** є базою для проектування промислового виробництва фармацевтичного продукту і відпрацювання його технології в умовах підприємства.

На підставі **пускового регламенту** здійснюється введення в експлуатацію й освоєння знову створеного промислового виробництва фармацевтичного продукту. З обліком основних техніко-економічних показників виробництва (дотримання видаткових норм, матеріалів, енергії і т.д.) при досягненні стабільних показників якості продукту (відповідно до вимог ТФС) і проектних даних по потужності пусковий регламент переоформляється в промисловий, котрий повинен забезпечувати ритмічність виробництва з дотриманням усіх заданих параметрів.

**Технологічний промисловий регламент** - це документ, в якому задані технологічні методи, технічні умови, норми і нормативи виготовлення лікарського засобу.

**Технічний регламент** - нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного обладнання викладені умови, які забезпечують випуск напівпродуктів чи лікарських засобів в певній лікарській формі заданої якості при ефективній і безпечній експлуатації обладнання і дотримання всіх вимог з охорони навколишнього середовища.

Для виробництва, яке має хімічні перетворення, технологічний процес представлений у вигляді схеми з структурними хімічними формулами, які відображають основні хімічні перетворення, включаючи побічні реакції.

Для виробництва, яке передбачає біологічні і комбіновані перетворення, включають в регламенти біологічну або комбіновану схеми.

Технологічний процес викладають послідовно по стадіях, з врахуванням проведення операцій, у відповідності з технологічною схемою виробництва. Блок-схема виробництва повинна графічно відображати послідовність виконання робіт з розділенням по стадіях і операціях технологічного процесу. Кожна стадія і операція повинні характеризуватися назвою, індексом і викладатися відповідно з ходом технологічного процесу, починаючи з поступлення і підготовки сировини і закінчуючи відпуском готової продукції.

У технологічній блок-схемі користуються наступними позначеннями стадій:

«ДР» - стадії допоміжних робіт;

«ТП» - стадії основного технологічного процесу;

«ПВ» - стадії переробки використовуваних відходів;

«ЗВ» - стадії знешкодження відходів, технологічних і вентиляційних викидів в атмосферу;

«УМВ» - стадії упакування, маркування і відпуск готового продукту;

«К» - контрольні точки з відповідною нумерацією.

Якщо допоміжні роботи (розчинення і сушіння сировини, готування розчинів заданої концентрації і т.п.) здійснюють в окремому устаткуванні для однієї стадії основного технологічного процесу, то такі допоміжні роботи включають у цю стадію основного технологічного процесу.

На блок-схемі технологічного процесу послідовно по ходу всіх операцій і стадій позначають основні точки контролю якості напівпродуктів чи головних технологічних параметрів стадій чи процесів виробництва. Контрольну точку позначають буквою «К» з додаванням цифр, відповідно до нумерації стадії чи операції.

Для технологічного процесу оформляється загальна таблиця «Контроль виробництва». Об'єктами аналізу є сировина, обладнання, кінцевий продукт, напівпродукти, регенеровані відходи, технологічні операції, відходи і т.д.

В розділі переліку технологічних інструкцій наводяться технологічні інструкції, які повинні містити:

1) загальні положення

2) послідовне викладення всіх робіт на робочому місці у відповідності з регламентом

3) взаємозв'язок з суміжними робочими місцями

4) вказівки до порядку заповнення первинної технологічної документації

5) права, обов'язки і відповідальність при виконанні робіт.

Виконання технологічних робіт на кожній операції чи стадії повинні підтверджуватися документально протоколами виготовлення кожної серії продукції.

Крім регламентів на виробництві обов'язково повинні бути наступні документи.

**Специфікації**, які встановлюють вимоги до якості продукції, виробленої підприємством, і являються нормативними документами, які регулюють відносини між виробником (постачальником) продукції і споживачем.

**Виробничі інструкції**, які як технологічний регламент визначають технологічні методи, технологічні засоби, норми і нормативи виробництва ліків, зв'язаних з обробкою, упаковкою, контролем в процесі виробництва і т. д.

На виробництві повинні бути в наявності такі виробничі інструкції:

- Технологічні (для всіх виробничих місць);
- По охороні праці, виробничій санітарії та пожежній безпеці;
- Пускові (які розробляються при запуску нових виробництв і постановці на виробництво нових лікарських препаратів);
- По підготовці обладнання до ремонту і його прийому після ремонту;
- По експлуатації обладнання, засобів вимірювання і засобів автоматизації;
- По попередженню мікробної контамінації сировини, проміжної і готової продукції при виробництві і зберіганні;
- По контролю навколишнього середовища;
- По відбору проб.

Крім того повинен бути план локалізації аварійних ситуацій, план ліквідації аварій для вибухово- і пожежонебезпечних об'єктів, по поверховий план виробничих приміщень.

**Протоколи серій**, які відображають процес виготовлення кожної серії продукції, включаючи виробництво, контроль і реалізацію.

Протоколи повинні містити:

1) назву виробництва, цеху;

2) назву операції, стадії;

3) дату, місце виконання робіт;

4) номер серії;

5) назву технологічного обладнання;

6) заданий і фактичний склад компонентів;

7) нормативи і фактичні показники параметрів;

8) підписи відповідальних і контролюючих осіб.

**Реєстраційні і лабораторні журнали**, звітно-облікові документи, текст яких не повинен бути рукописним, також відносяться до обов'язкової документації. Вони повинні бути затверджені, підписані і датовані уповноваженими особами.

Зміст усіх видів нормативних документів повинний бути однозначним, а їхня назва, категорія, вид і призначення — строго визначені. Інформація в документах повинна викладатися послідовно і легко контролюватися.

Таким чином, виробництво лікарських препаратів і їх якість органічно взаємозалежні, оскільки якість фармацевтичної продукції формується в процесі здійснення технологічних процесів. Невипадково багато закордонних фармацевтичних фірм у рекламі своєї продукції лаконічно підкреслюють: "Якість лікарських препаратів гарантується новітніми технологіями". Тому основна задача підприємств вітчизняної фармацевтичної галузі при виробництві ліків складається в строгому дотриманні вимог міжнародних стандартів (правил GMP), а в перехідний період — у виконанні положень методичних указівок МВ-64У-1-97 "Виробництво лікарських засобів: Належні правила і контроль якості" і ВРДУ-001-96 "Порядок створення і постановки на виробництво лікарських засобів", що відбивають міжнародні норми виробництва лікарських препаратів.

**Завдання № 3.** Подрібнення і просіювання лікарської рослинної сировини. Складання постадійного і загального матеріального балансу.

Лікарську рослинну сировину (плоди горобини звичайної) зважують і завантажують у бункер млина «Ексцельсіор». Включають млин, попередньо поставивши приймач для подрібненого матеріалу.

Сировину зважують і складають матеріальний баланс на стадії подрібнення:  $C_1 = C_2 + C_5$ , де  $C_1$  – кількість вихідного матеріалу, г  
 $C_2$  – кількість подрібненого матеріалу, г  
 $C_5$  – втрати при подрібненні, г

Згідно експериментальних даних розраховують вихід подрібненої сировини ( $\eta$ , %), втрати ( $\varepsilon$ , %) і витратний коефіцієнт ( $K_{розх}$ ):

$$\eta = C_2 / C_1 \cdot 100\%$$

$$\varepsilon = C_5 / C_1 \cdot 100\%$$

$$K_{розх} = C_1 / C_2$$

Результати визначення заносять у прихідно-розхідну таблицю:

Прихід	К-сть	Розхід	К-сть
Плодів горобини звичайної		Подрібненої сировини Втрати	
Всього		Всього	

Подрібнену і зважену сировину просівають через комплект пробивних сит і окремо зважують всі фракції для складання матеріального балансу на стадії просіювання. Фракція, яка залишилася на верхньому ситі і фракція, яка пройшла через нижнє сито вважаються побічним продуктом. Результати ситового аналізу записують у прихідно-розхідну таблицю:

Прихід	К-сть	Розхід	К-сть
Подрібненої сировини		Потрібних фракцій Побічний продукт Втрати	
Всього		Всього	

Складають матеріальний баланс на стадії просіювання:

$$C_1' = C_2' + C_3 + C_5', \text{ де } C_1' - \text{кількість подрібненого матеріалу, г}$$

$C_2'$  – кількість потрібних фракцій, г

$C_3$  – кількість кількості побічного продукту, г

$C_5'$  – втрати при просіюванні, г

Розраховують вихід, втрати і витратний коефіцієнт на стадії просіювання:

$$\eta = C_2' / (C_1' - C_3) \cdot 100\%$$

$$\varepsilon = C_5' / (C_1' - C_3) \cdot 100\%$$

$$K_{\text{розх}} = (C_1' - C_3) / C_2'$$

Загальний матеріальний баланс на процесі подрібнення і просіювання складають наступним чином:

$$C_1 = C_2' + C_3 + (C_5 + C_5')$$

$$\eta = C_2' / (C_1 - C_3) \cdot 100\%$$

$$\varepsilon = (C_5 + C_5') / (C_1 - C_3) \cdot 100\%$$

$$K_{\text{розх}} = (C_1 - C_3) / C_2'$$

Загальний матеріальний баланс записують у прихідно-розхідну таблицю:

Прихід	К-сть	Розхід	К-сть
Плодів горобини звичайної		Потрібних фракцій Втрати при подрібненні Побічний продукт Втрати при просіюванні	
Всього		Всього	

**Завдання № 4.** Скласти матеріальний баланс стадій подрібнення та просіювання кислоти борної.

При подрібненні 200,0 г кислоти борної на лабораторному кульовому млині одержано 198,0 г подрібненого продукту. Після просіювання одержали просів в кількості 178,0 г і відсів 14,6 г. Скласти матеріальний баланс по стадіях (подрібнення, просіювання) з врахуванням відходів. Знайти вихід ( $\eta$ ), втрати ( $\varepsilon$ ) і витратний коефіцієнт ( $K_{\text{витр.}}$ ).

## Лабораторна робота №2 (29)

**Тема:** Фізико-хімічні і технологічні властивості порошоків та гранулятів

**Актуальність:** Для створення промислових машин і апаратів необхідно мати відомості про технічні властивості вихідних матеріалів, напівпродуктів і готових лікарських препаратів. Правильно встановлені властивості вихідних лікарських речовин визначають раціональний спосіб виготовлення лікарського засобу. Для виготовлення таблеток актуальним є вивчення властивостей вихідних лікарських речовин у вигляді порошоків чи гранулятів, які багато в чому зумовлюють раціональний спосіб таблетування, вибір асортименту і кількості допоміжних речовин.

**Навчальні цілі:**

**Знати:**

- фізичні, хімічні, технологічні та структурно-механічні властивості порошкоподібних речовин і грануляту.

**Вміти:**

- визначати форму і розмір частинок порошоків;

- визначати фракційний склад, вологість, густину порошків і гранул;
- визначати насипну, дійсну і відносну густину порошків;
- визначати пористість, сипкість, пресованість порошків.

### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Форми кристалів лікарських речовин.
2. Методи одержання лікарських речовин із заданою формою кристалів.
3. Визначення вологості, густини твердих лікарських речовин.
4. Змочуваність порошкоподібних матеріалів.

### **Контрольні питання**

1. Визначення розміру і форми частинок порошків.
2. Мета і метод визначення фракційного складу порошку і гранул.
3. Розміри та форма частинок порошку. Вплив розміру частинок порошку і гранул на процес таблетування.
4. Вплив вологовмісту порошків на процес пресування.
5. Визначення насипної, дійсної і відносної густини порошків. Вплив фізико-хімічних властивостей на насипну густину.
6. Визначення насипного об'єму порошків та гранулятів.
7. Пористість порошкоподібної маси.
8. Визначення сипкості. Вплив сипкості на процес таблетування.
9. Апаратурне обладнання для визначення сипкості.
10. Кут природнього відкосу. Технологія визначення.
11. Пресованість порошкоподібних матеріалів. Значення тиску виштовхування при виробництві таблеток.

### **Самостійна аудиторна робота**

#### **Завдання № 1. Визначення форми, розміру і характеру поверхні порошку**

Форму, розмір і характер поверхні часток порошку (натрію хлориду, анальгіну, ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти, стрептоциду, сульфадимезину) визначають за допомогою мікроскопа, з мікрометричною сіткою або окуляром-мікрометром із збільшенням в 400 або 600 раз.

**Методика.** На поверхню предметного скла поміщають подрібнений порошок, потім поворотом на 180° його струшують легким постукуванням по склу. Визначають кристали по довжині і ширині (частки анізодіаметричної форми) або за діаметром (частки ізодіаметричної форми) за максимальними і мінімальними розмірами. Для одержання статистично достовірних результатів проводять не менше 50 вимірів для кожного порошку. Потім обчислюють середні показники.

#### **Завдання № 2. Визначення втрати в масі при висушуванні**

**Методика.** Дві наважки порошку масою 1-3 г, зважені з похибкою  $\pm 0,01$  г, поміщають у попередньо висушені і зважені разом із кришками бюкси. Кожну наважку порошку сушать у сушильній шафі при температурі 100-105 °С до постійної маси.

Постійна маса вважається досягнутою, якщо різниця між двома наступними зважуваннями після 30 хв висушування і 30 хв охолодження в ексикаторі не перевищує 0,01 г.

Втрату в масі при висушуванні сировини (X) у відсотках обчислюють за формулою:

$$X = (m - m_1) \cdot 100 / m,$$

де  $m$  - маса порошку до висушування, г;

$m_1$  - маса порошку після висушування, г.

За остаточний результат визначення приймають середнє арифметичне двох паралельних визначень, обчислених до десятих частин відсотка. Розбіжність, що допускається, між результатами двох паралельних визначень не повинна перевищувати 0,5 %. Втрата в масі при висушуванні порошоків, які використовують для виробництва таблеток, коливається у межах 3-5 %.

### **Завдання № 3. Визначення фракційного складу порошку**

**Методика.** 100,0 г порошку, зваженого з похибкою  $\pm 0,1$  г, просіюють через набір з п'яти послідовно зібраних сит. Сита необхідно використовувати з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм. Наважку порошку переносять на верхнє (найбільше) сито і весь комплект струшують (вручну або на механізованому пристрої) протягом 5 хв. Потім сита знімають по черзі одне за іншим. Просів і відсів матеріалу на ситах зважують. Вміст фракцій різної крупності виражають у відсотках від загальної маси. Фракцію, що пройшла через сито визначеного розміру, позначають знаком «-» (мінус), а та, що залишилася на даному ситі - знаком «+» (плюс). Наприклад, фракція, що пройшла через сито з діаметром отворів 1,0 мм, але що залишилася на ситі з розміром отворів 0,5 мм, припустимо, складає 25 %, тоді записують:  $-1,0 + 0,5 = 25\%$

### **Завдання № 4. Визначення насипної густини**

Насипну (об'ємну) густину порошку визначають на пристрої для вібраційного ущільнення порошоків – вібраційному циліндрі (545P-AK-3 Маріупольського заводу технологічного устаткування).

Пристрій складається з підставки, на якій розміщений електродвигун і редуктор. На валу редуктора змонтований маховик з ексцентриком. У стійці розміщений шток; на верхньому корпусі його закріплена втулка, на яку за допомогою прокладки і гайки установлений вимірювальний скляний циліндр місткістю 25 мл. Амплітуду коливань регулюють за допомогою гвинта і контргайки за шкалою. Частоту обертання мотора регулюють трансформатором, і число коливань вимірювального циліндра фіксують лічильником.

**Методика.** Зважують 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г і засипають його у вимірювальний циліндр. Встановлюють амплітуду коливань (35-40 мм) за допомогою регулювального гвинта і після оцінки за шкалою фіксують положення контргайкою. Частоту коливань встановлюють за допомогою трансформатора в межах 100-120 кол/хв за лічильником. Далі включають прилад тумблером і стежать за оцінкою рівня порошку в циліндрі. Коли рівень порошку стає постійним (звичайно до 10 хв), прилад відключають.

Насипну густину розраховують за формулою:

$$\rho_n = m / v = 5 \cdot 10^3 / v,$$

де  $\rho_n$  - насипна густина, кг/м<sup>3</sup>;

$v$  - об'єм порошку в циліндрі після струшування, м<sup>3</sup>;

$m$  - маса сипучого матеріалу, кг.

В залежності від насипної густини розрізняють порошки таким чином:

$\rho_n > 2000$  кг/м<sup>3</sup> - досить важкі,

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

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

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

### Завдання № 5. Визначення дійсної густини

Дійсну густину порошку визначають за допомогою волюметра (піннометр, який застосовується для визначення густини порошкоподібних твердих речовин).

Перед визначенням досліджувану речовину подрібнюють до порошкоподібного стану і висушують у сушильній шафі протягом 1,5-2 годин при температурі 100-105°C (можна використовувати порошок, що залишився після визначення втрати в масі при висушуванні).

**Методика.** Спочатку визначають за піннометричним фармакопейним методом відносну густину рідини, обраної для порівняння. Як рідину використовують будь-яку рідину, яка змочує, але не розчиняє порошок. У той же волюметр, попередньо промитий, висушений і зважений з точністю до 0,0002 г, насипають 1-2 г досліджуваного порошку, зважують і за різницею мас волюметра точно визначають наважку взятої речовини. Потім наливають у волюметр невеликими порціями рідину, щораз ретельно перемішуючи зміст струшуванням. Коли волюметр буде заповнений на 2/3, його поміщають на 1-2 години на водяну баню, нагріту до 60-65 °С, для видалення з порошкоподібної речовини повітря (або 10 хв волюметр витримати у вакуум-ексікаторі). Після того, як повітря вилучене, волюметр охолоджують, доливають рідину до мітки і зважують.

Дійсну густину ( $\rho_n$ , г/см<sup>3</sup>) порошку визначають за формулою:

$$\rho_n = m \cdot \rho_p / (m + m_1 + m_2),$$

де  $m$  - маса речовини, г;

$m_1$  - маса волюметра з речовиною, г;

$m_2$  - маса волюметра з рідиною і речовиною, г;

$\rho_p$  - щільність рідини, г/см<sup>3</sup>.

### ЗАВДАННЯ № 6. Визначення відносної густини

Відносна густина ( $\tau$ , %) розраховується як відсоткове відношення насипної (об'ємної) густини до дійсної густини:

$$\tau = (\rho_n / \rho) \cdot 100,$$

де  $\rho_n$  - насипна густина, кг/м<sup>3</sup>;

$\rho$  - дійсна густина (питома маса) кг/м<sup>3</sup>

Питома маса деяких лікарських речовин (г/см<sup>3</sup>):

Кофеїн 1,497 Фенацетин 1,333

Анальгін 1,464 Стрептоцид 1,700

Кислота ацетилсаліцилова 1,420 Амідопірин 1,200

Натрію гідрокарбонат 2,260 Натрію хлорид 2,260

### Завдання № 7. Визначення пористості

Пористість ( $\Pi$ , %) визначається виходячи зі значень насипної (об'ємної) густини і дійсної густини:

$$\Pi = (1 - \rho_n / \rho) \cdot 100, \text{ або } \Pi = 100 - \tau,$$

де  $\rho_n$  - насипна густина, кг/м<sup>3</sup>;

$\rho$  - дійсна густина кг/м<sup>3</sup>;

$\tau$  - відносна густина.

### Завдання № 8. Визначення сипкості (плинності)

А) Визначення сипкості порошку проводять на вібропристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів – вібраційній лійці (ВП12А МЗТО).

Вібропристрій складається з корпусу, усередині якого змонтовані всі функціональні вузли. У приладі передбачена вібрація конусної лійки шляхом твердої сполучення її з електромагнітним пристроєм, що працює від мережі змінного струму.

**Методика.** Наважку порошку масою 50,0 г, зважену з точністю до 0,01 г, засипають у лійку, попередньо знявши кришку. Включають пристрій тумблером при закритій заслінці і одночасно включають електромагніт і секундомір. Електромагніт притягає якір, стискаючи амортизатор. З частотою 50 Гц вібрація від якоря передається лійці, що зв'язана з якорем за допомогою тяги і шарніра. Після 20 с струшування, необхідного для одержання стабільних результатів, відкривають заслінку і спостерігають за витіканням порошку з лійки в приймальну склянку. Точність відліку часу витікання до 0,2 с. По закінченні витікання прилад відключають.

Сипкість розраховують за формулою:

$$V_c = m / t - 20,$$

де  $V_c$  - сипкість, кг/с;

$m$  - маса наважки, кг;

$t$  - повний час дослідження, с;

20 - час утрясання, с.

Або, розраховують коефіцієнт сипкості ( $K_c$ , с·мм/г):

$$K_c = ((t - 20) \cdot r^n) / m,$$

де  $m$  - маса наважки, г;

$t$  - повний час дослідження, с;

20 - час струшування, с,

$r$  - радіус отвору лійки, мм;

$n$  - 2,58 (постійна величина, що залежить від радіуса і кута лійки).

Непрямою характеристикою процесу сипкості є визначення *кута природного відкосу* – кут між конусом із сипучого матеріалу і горизонтальною площиною. Дану характеристику визначають за допомогою того ж приладу.

Попередньо встановлюють об'єм порошку, що повинен заповнити кільце, з утворенням гірки. Потім отриманий об'єм порошку засипають у лійку, включають вібропристрій, відкривають заслінку. Після витікання порошку виключають вібропристрій, забирають надлишки порошку і підводять кутомір кутомір, визначаючи за шкалою кут природного відкосу.

Остаточні висновки за показниками сипкості і кута природного відкосу проводять виходячи з п'яти повторних вимірів.

Б) Залежно від плинності випробовуваних матеріалів використовують лійки без вихідного ствола з різними розмірами вихідних отворів і лійки з вихідним стволом. Кути цих лійок різні. Лійка підтримується у вертикальному положенні за допомогою спеціального пристрою. Вся конструкція має бути захищена від вібрацій (метод нерухомої лійки).

Насадка	Діаметр вихідного отвору
1	10±0,01
2	15±0,01
3	20±0,01

**Методика.** У суху лійку, вихідний отвір якої закритий, поміщають без ущільнення наважку випробовуваного матеріалу, взяту з точністю 0,5 %. Кількість



випробовуваного матеріалу залежить від використовуваного приладу. Відкривають вихідний отвір і визначають час, необхідний для повного витікання зразка з лійки. Проводять три виміри.

Подання результатів. Плинність виражають у секундах і десятих частках секунди, віднесених до 100 г зразка. Результати залежать від умов зберігання випробовуваного матеріалу.

Результати можуть бути подані таким чином:

- як середнє значення одержаних результатів за умови, що жоден із результатів не відхиляється від середнього більш як на  $\pm 10\%$ ;
- у вигляді діапазону значень, якщо окремі результати відхиляються від середнього значення більш як на  $\pm 10\%$ ;
- у вигляді графіка залежності маси від часу витікання;
- якщо зразок повністю не витікає із лійки, зазначають нескінченний час.

### **Завдання № 9. Визначення пресованості**

**Методика.** Для визначення пресованості матеріалу наважку порошку масою 0,3 або 0,5г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Наважку порошку відважують на ручних вагах, поміщають у матрицю, підтримувану на нижньому пуансоні і вставляють верхній пуансон. Усю прес-форму поміщають на середину плунжера гідравлічного преса і пресують до зазначеного тиску, відзначеного на манометрі.

Після запресовування таблетку виштовхують з матриці нижнім пуансоном на тому ж гідропресі.

Отриману таблетку зважують на торсійних вагах, висоту вимірюють мікрометром і коефіцієнт пресованості ( $K_{\text{прес}}$  г/мм) обчислюють за формулою:

$$K_{\text{прес}} = m / H,$$

де  $m$  - маса таблетки, г;

$H$  - висота таблетки, мм.

Пресованість може бути оцінена за міцністю таблетки на стиснення. Міцність визначається на приладах ХНІХФІ або ТВТ фірми «Ервека» і виражають у кг або ньютонках.

### **Завдання № 10. Визначення сили виштовхування таблеток з матриць**

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

Розрахунок виштовхуючого зусилля проводять за формулою:

$$P_{\text{вишт}} = P_{\text{ман}} \cdot S_{\text{пл}} / S_{\text{бок}},$$

де  $P_{\text{вишт}}$  - тиск виштовхування, МПа;

$P_{\text{ман}}$  - покази манометра, МПа;

$S_{\text{пл}}$  - площа плунжера,  $\text{м}^2$ ;

$S_{\text{бок}}$  - площа бічної поверхні таблетки,  $\text{м}^2$

Площа бічної поверхні таблетки розраховується за формулою:

$$S_{\text{бок}} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h,$$

де  $r$  - радіус таблетки, м;  $h$  - висота таблетки, м.

Результати дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей порошоків заносять у таблицю 1.

## Фізико-хімічні та технологічні властивості порошків

№ з/п	Перелік препаратів	Форма частинок	Фракційний склад, %						Вологовміст, %	Насипна густина, кг/м <sup>3</sup>	Дійсна густина, г/см <sup>3</sup>	Відносна густина, %	Пористість, %	Сипучість, кг/с	Пресованість, кг	Сила виштовхування таблеток з матриць, МПа
			>2	< 2 >1	< 1 > 0,5	< 0,5 > 0,25	< 0,25 > 0,1	< 0,1								
1.																
2.																
3.																
4.																
5.																

## Лабораторна робота №3 (30)

**Тема:** Виробництво таблеток методом прямого пресування та з попередньою грануляцією.

**Актуальність:** Метод пресування є найбільш поширеним методом отримання таблеток. Пряме пресування кристалічних речовин при одержанні таблеток дозволяє скоротити час технологічного процесу, зменшити затрати сировини і енергії, зменшити використання апаратури і робочої сили. Технологічні показники лікарських речовин і їх сумішей з допоміжними речовинами впливають на процес пресування таблеток. У випадку поганої сипкості і пресованості лікарських і допоміжних речовин, використовують попереднє гранулювання таблетованої суміші.

### **Навчальні цілі:**

#### **Знати:**

- характеристику таблеток як лікарської форми, їх класифікацію;
- класифікацію і номенклатуру допоміжних речовин, що використовуються в складі таблеток;
- вимоги Державної Фармакопеї України до якості таблеток;
- характеристику методу прямого пресування;
- методи грануляції в технології таблеток.

#### **Вміти:**

- вибирати та обгрунтовувати оптимальну технологію таблеток відповідно до властивостей порошків;
- раціонально підбирати допоміжні речовини й устаткування;
- розраховувати кількості лікарських і допоміжних речовин з врахуванням розхідних норм;
- проводити контроль якості виготовлених таблеток.

### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Теоретичні основи таблетування.
2. Вимоги, пропоновані до таблеток.
3. Позитивні і негативні сторони таблеток як лікарської форми.
4. Вплив фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських і допоміжних речовин на процес таблетування.

### **Контрольні питання**

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
2. Групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
3. Суть прямого пресування. Позитивні і негативні сторони прямого пресування.
4. Стадії технологічного процесу одержання таблеток прямим пресуванням.
5. Характеристика фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських речовин, що піддаються прямому пресуванню без додавання допоміжних речовин.
6. Характеристика і номенклатура допоміжних речовин у виробництві таблеток прямим пресуванням.
7. Мета грануляції при виробництві таблеток. Основні типи грануляції.
8. Волога грануляція. Позитивні і негативні сторони цього процесу.
9. Способи структурної грануляції.

10. Випадки використання сухої грануляції (грануляції розмолот).

11. Стадії виробництва таблеток з попередньою грануляцією.

### Приклади розрахункових задач

1. Фармпідприємство виготовляє таблетки «Фурацилін» з ефективністю 98,2%. Складіть рівняння матеріального балансу, знайдіть витратний коефіцієнт і норму втрат на виготовлення 150 кг таблеток.

2. Скласти робочий пропис для приготування 1000000 таблеток ацетилсаліцилатної кислоти по 0,5/0,6, якщо  $K_p = 1,05$ , допоміжні речовини – тальк, кальцію стеарат, крохмаль.

3. Виконати завдання:

- Складіть рівняння матеріального балансу.
- Розрахуйте вихід ( $\eta$ ) і втрати ( $\epsilon$ ) на виробництво таблеток.
- Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки натрію диклофенаку у кількості 2000 паковань. Відомо, що в одному пакованні є 20 таблеток,  $K_{\text{вигр}} = 1,03$ , склад на 1 таблетку, г:

*Натрію диклофенаку 0,550*

*Цукру молочного 0,034*

*Ойдрагиту L 0,015*

*Кальцію стеарату 0,001*

*Маса таблетки 0,600*

### Самостійна аудиторна робота

1. Скласти робочий пропис і приготувати 50-100 таблеток одного з нижче перерахованих препаратів: таблетки натрію хлориду, таблетки кислоти ацетилсаліцилової, таблетки анальгіну, таблетки рибоксину.

2. Навести технологічну схему виробництва таблеток прямим пресуванням.

3. Скласти матеріальний баланс за основною і допоміжною сировиною.

### Завдання № 1. Приготування таблеток натрію хлориду 0,9 г (TABULETTAE NATRII CHLORIDI 0,9)

Склад на одну таблетку:

Натрію хлорид

(ДФ X, ст. 426) 0,9 г

Маса таблетки 0,9 г

Опис. Таблетки білого кольору, солоного смаку, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою. Діаметр таблетки  $(12,0 \pm 0,3)$  мм, висота  $(4,0 \pm 0,2)$  мм. Середня маса таблетки  $0,9 \text{ г} \pm 5 \%$ .

Приготування таблеток. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, таблетування, фасовки й упакування готової продукції.

Таблетки натрію хлориду по 0,9 г використовують для одержання ізотонічного розчину натрію хлориду (1 таблетка на 100 мл розчину), тому їх виготовляють при дотриманні умов асептики. При виробництві таблеток натрію хлориду, речовину відсівають від дрібних і великих фракцій за допомогою сит з діаметром отворів 0,25 і 0,5 мм. Для виробництва таблеток використовують

фракцію з розміром частин 0,25-0,5 мм у кількості, розрахованій за числом заданих таблеток. Відсіяний продукт підсушують у сушильній шафі при 40 °С на протязі 30 хв, після чого пресують на таблетковій машині таблетки масою 0,9 г і діаметром 12 мм.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- середня маса і відхилення від середньої маси;
- розпадання; розчинність;
- механічна міцність.

## **Завдання № 2. Приготування таблеток кислоти ацетилсаліцилової 0,5 г (TABULETTAE ACIDI ACETHYLSALICYLICI 0,5)**

Склад на одну таблетку:

Кислота ацетилсаліцилова  
(ФС 42-2688-94) 0,50000 г

Кислота лимонна харчова  
(ДСТ 908-79) 0,00017 г

Крохмаль картопляний  
в перерахуванні на 100 %  
(ДСТ 7699-78) 0,08300 г

Тальк мелений медичний  
(ВФС 42-2550-95) 0,01683 г

Маса таблетки: 0,60000 г

Опис. Таблетки білого кольору, слабкокислого смаку, плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою. Діаметр таблетки (12,0±0,3) мм, висота (4,0±0,2) мм. Середня маса таблетки 0,6 г±5 %.

Приготування таблеток. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, таблетування, фасовки й упакування готової продукції.

Якщо кислота ацетилсаліцилова має кристали у формі пластинок, то підготовка препарату до таблетування полягає в тому, що його відсівають від дрібних і великих фракцій за допомогою сит з діаметром отворів 0,25 і 0,5 мм. Для виробництва таблеток використовують фракцію з розміром часток 0,25-0,5 мм у кількості, розрахованій за числом заданих таблеток. Якщо препарат складається з кристалів вираженої голчастої форми, його попередньо подрібнюють у кульовому млині протягом 5-10 хв, після чого використовують для таблетування без відділення дрібних і великих фракцій.

Крохмаль сушать у сушильній шафі при 60 °С до залишкової вологості 3-5%. Крохмаль, кислоту лимонну і тальк просівають через сита з розміром отворів 0,25-0,5 мм. Відважують розраховану кількість порошків і змішують, пресують на таблетковій машині таблетки масою 0,6 г і діаметром 12 мм.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;

- середня маса і відхилення від середньої маси;
- розпадання;
- розчинність;
- механічна міцність.

### **Завдання № 3. Приготування таблеток анальгін 0,5 г (TABULETTAE ANALGINI 0,5)**

Склад на одну таблетку:

Анальгін

(ФС 42-2085-83) 0,500 г

Тальк молотий медичний

(ВФС 42-2550-95) 0,013 г

Кальцію стеарат

(ТУ 6-09-17-317-96) 0,005 г

Крохмаль картопляний або

Кукурудзяний в перерахунку на 100 %

(ГОСТ 7699-78, ГОСТ 7697-82) 0,002 г

Маса таблетки 0,520 г

Опис. Таблетки білого або злегка жовтуватого кольору, гіркуватого смаку, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою. Діаметр таблетки (12,0±0,3) мм, висота (3,6±0,3) мм. Середня маса таблетки 0,52 г±5 %.

Приготування таблеток. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, одержання маси для таблетування, таблетування, фасовки й упакування готової продукції.

Зважену сировину анальгін, крохмалю, тальку і кальцію стеарату просівають через сито № 32 з розміром отворів 0,200±0,030 мм за ДСТ 4403-77.

Приготування крохмального клейстеру. У виробництві таблеток анальгін зволоження здійснюють за допомогою 5% крохмального клейстеру. Для цього відважену і просіяну кількість крохмалю заливають рівною кількістю очищеної води в хімічній склянці. Воду, що залишилася, очищену в хімічній склянці доводять до кипіння на електроплитці і доливають тонким струменем приготовлену суспензію крохмалю у воді, перемішують до повної однорідності протягом 10-15 хв. Крохмальний клейстер охолоджують до кімнатної температури.

У лабораторному змішувачі (ступці) змішують анальгін з 5% крохмальним клейстером протягом 15-20 хв до стану, при якому матеріал легко, не прилипаючи до пальців, мнеться в грудку.

Зволожену масу протирають через перфоровану пластинку або пробивне сито або лабораторний гранулятор з отворами діаметром 1-2 мм і висушують у сушильній шафі при температурі 40-50 °С до залишкової вологості 2-3 %. Висушений матеріал повторно протирають через ті ж пластинки або лабораторний гранулятор і отриманий гранулят опудрюють у змішувачі (ступці) тальком і кальцію стеаратом. Опудрені гранули пресують на таблетковій машині в таблетки масою 0,52 г і діаметром 12 мм.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд; середня маса і відхилення від середньої маси; розпадання; розчинність; механічна міцність.

#### **Завдання № 4. Приготування таблеток рибоксину 0,2 г (TABULETTAE RIBOXINI 0,2)**

Склад на одну таблетку:

Рибоксин

(ФС 42-2069-83) 0,2000 г

Крохмаль картопляний

у перерахуванні на 100%

(ДСТ 7699-78) 0,0541 г

Цукор

(ОСТУ 2213-93) 0,0100 г

Метилцелюлоза

(ТУ 6-05-1857-78) 0,0032 г

Кислота стеаринова

(ДСТ 9419-78) 0,0027 г

Маса таблетки 0,2700 г

Опис. Таблетки жовтуватого кольору, двоопуклої форми. Діаметр таблетки (9,0±0,3) мм. Середня маса таблетки 0,27 г±7,5 %.

Приготування таблеток. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, одержання маси для таблетування, таблетування, фасовки й упакування готової продукції.

Цукор подрібнюють на мікрмлині. Подрібнений цукор, рибоксин, крохмаль і кислоту стеаринову просіюють на ситі № 32 з розміром отворів 0,200±0,030 мм за ДСТ 4403-77.

Приготування зволожувача. У виробництві таблеток рибоксину зволоження здійснюють за допомогою 6 % розчину метилцелюлози. Для цього відважену кількість метилцелюлози в хімічній склянці заливають рівною кількістю очищеної води, попередньо доведеної до кипіння на електроплитці. Усе ретельно перемішують і залишають суміш на 0,5 години для набрякання метилцелюлози, час від часу перемішуючи склянкою паличкою. Потім додають холодну воду очищену, що залишилася, вміст перемішують і фільтрують через подвійний шар марлі.

У лабораторному змішувачі (ступці) змішують цукор, крохмаль картопляний, рибоксин з 6 % розчином метилцелюлози протягом 15-20 хв до стану, при якому матеріал легко, не прилипаючи до пальців, мнеться в грудку.

Зволожену масу висушують у сушильній шафі при температурі не вище 50°C до залишкової вологості 2-2,5%. Висушений матеріал протирають через перфоровані пластинки або лабораторний гранулятор з розміром отворів 2 мм і отриманий гранулят опудрюють у змішувачі (ступці) кислотою стеаринової.

Опудрені гранули пресують на таблетковій машині в таблетки масою 0,27 г і діаметром 9 мм. Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд; середня маса і відхилення від середньої маси; розпадання; розчинність; механічна міцність.

## Лабораторна робота №4 (31)

**Тема:** Промислове виробництво таблеток покритих оболонкою

**Актуальність:** Таблетки покривають оболонками з метою захисту їх від негативних факторів зовнішнього середовища, маскування неприємного смаку і запаху лікарських речовин, захисту від барвних властивостей лікарських речовин, захисту кишковорозчинних таблеток від кислої реакції шлункового соку, пролонгування терапевтичної дії, усунування несумісностей різних речовин в таблетці, а також для покращення товарного вигляду таблеток та зручності їх приймання.

На даний час все частіше трапляються випадки, коли застосування тиску при формуванні таблеток через якісь причини небажане. Або дозування лікарської речовини мале, а додавання великої кількості допоміжних речовин недоцільне. В таких випадках використовують тритураційні таблетки, які є перспективними для швидкого виготовлення з них розчинів для ін'єкцій, очних крапель, розчинів для зовнішнього застосування.

### Навчальні цілі:

#### Знати:

- мету покриття таблеток оболонками та їх різновиди;
- принцип дії машин для покривання таблеток оболонками;
- вимоги Державної Фармакопеї України до якості таблеток;
- мету виготовлення тритураційних таблеток;
- технологію виготовлення тритураційних таблеток;
- вимоги до якості тритураційних таблеток.

#### Вміти:

- раціонально підбирати метод покриття, допоміжні речовини й устаткування;
- проводити контроль якості таблеток, покритих оболонками;
- упаковувати і маркувати готовий продукт.

### Завдання для самостійної позааудиторної роботи

1. Характеристика устаткування для покриття таблеток оболонками.
2. Будова і принцип роботи машин подвійного пресування.
3. Допоміжні речовини, які застосовують при покритті таблеток оболонками.
4. Технологія приготування простого цукрового сиропу.
5. Умови готування колоїдних розчинів.
6. Характеристика устаткування для виготовлення тритураційних таблеток.
7. Будова і принцип роботи машин.
8. Допоміжні речовини, які застосовують при виготовленні тритураційних таблеток.
9. Стандартизація тритураційних таблеток.

### Контрольні питання

1. Призначення покриття на таблетках.
2. Види покриття і технологія їх нанесення.
3. Групи допоміжних речовин для виготовлення плівкових покриттів.



4. Суспензійний метод дражування. Його переваги.
  5. Вимоги до геометричної форми таблеток-ядер при дражуванні.
  6. Параметри, які впливають на процес покриття таблеток оболонками при дражуванні.
  7. Плівкові покриття. Типи і властивості. Способи нанесення.
  8. Пресовані покриття. Стадії технологічного процесу й устаткування.
  9. Тритюраційні таблетки як лікарська форма.
  10. Випадки приготування тритюраційних таблеток.
  11. Асортимент і кількість допоміжних речовин у виробництві тритюраційних таблеток.
  12. Стадії технологічного процесу виробництва тритюраційних таблеток.
- Характеристика устаткування.
13. Перспективи використання тритюраційних таблеток.
  14. Контроль якості тритюраційних таблеток.

### **Самостійна аудиторна робота**

#### **ЗАВДАННЯ № 1. Покриття таблеток амітриптиліну суспензійним методом дражування**

Виходячи з аналітично-нормативної документації, середня маса таблетки амітриптиліну без оболонки складає 0,25 г, середня маса оболонки - 0,1 г, середня маса таблетки з оболонкою - 0,35 г.

Склад оболонки на одну таблетку:

- Цукор  
(ОСТ У 2213-93) 0,078115 г
- Полівінілпіролідон  
(ФС 42-1194-78) 0,001000 г
- Аеросил  
(ДСТ 14922-77) 0,001250 г
- Магнію карбонат основний  
(ДФ Х, ст. 382) 0,016250 г
- Титану двоокис пігментний  
(ДСТ 9808-84, А-1) 0,001250 г
- Тальк мелений медичний  
(ТФС 42-2550-95) 0,001250 г
- Руберозум  
(ФС 42-2902-92) 0,000800 г
- Олія вазелінова  
(ДСТ 3164-78) 0,000045 г
- Віск бджолиний  
(ДСТ 21179-90) 0,000040 г
- Маса оболонки 0,100000 г

Технологічний процес нанесення дражованого покриття на таблетки-ядра складається з наступних операцій: приготування незабарвленої суспензії, приготування забарвленої суспензії, нанесення оболонки з незабарвленої суспензії, нанесення оболонки з забарвленої суспензії, приготування і нанесення глянцевої суміші.

Приготування незабарвленої суспензії. У хімічну склянку заливають воду очищену, підігрівають до 30-40°C, завантажують полівінілпіролідон (ПВП) і при перемішуванні розчиняють протягом 15-20 хв. Потім, продовжуючи перемішування, завантажують порціями цукор-пісок і нагрівають до 80-90°C. Перемішування продовжують до повного розчинення цукру. Отриманий цукровий сироп із ПВП прохолоджують до 60 °С і завантажують структурні елементи суспензії: аеросил, магнію карбонат основний, титану двоокис і тальк. Структурні елементи суспендують за допомогою мішалки протягом 30 хв. Одержану суспензію охолоджують до температури 20°C, при необхідності фільтрують через три шари марлі.

60 % незабарвленої суспензії витрачається на покриття таблеток-ядер від маси 0,225г до маси 0,31г. 40 % суспензії йде для приготування забарвленого покриття.

Приготування забарвленої суспензії. У хімічну склянку завантажують руберозум і заливають двократною кількістю води очищеної. Вміст нагрівають до температури 90°C і після повного розчинення руберозуму доводять до кипіння. Охолоджують розчин до 50-60 °С і змішують з незабарвленою суспензією. Перемішують до рівномірного забарвлення протягом 5 хв, і при необхідності фільтрують через три шари марлі.

Нанесення оболонки з незабарвленої суспензії. У дражувальний котел завантажують таблетки-ядра і встановлюють наступні параметри для котла: кут нахилу його до горизонталі - 35°, швидкість обертання котла - 25 об/хв. Обертають котел і наносять на таблетки-ядра методом поливу незабарвлену суспензію в кількості 2-2,5 % від ваги таблеток.

Таблеткам надають вільне обертання (обкатування) протягом 2-3 хв, після чого таблетки сушать, подаючи тепле повітря (з температурою 40-45°C) протягом 2-4хв. Операцію нанесення незабарвленої суспензії, обкатування і сушіння проводять багаторазово до одержання таблеток масою 0,31 г.

Нанесення оболонки з забарвленої суспензії. На таблетки середньою масою 0,31 г в котлі, що обертається, наносять забарвлену суспензію вручну в кількості 1,5-2 % від завантаження котла. Таблетки обкатують 2-3 хв, а потім сушать теплим повітрям 3-4 хв.

Операцію поливу, обкатування, сушіння повторюють багаторазово до одержання середньої маси таблеток 0,35 г.

Приготування і нанесення глянцевої суміші. У хімічній склянці сплавають віск бджолиний і олію вазелінову при температурі 80-85 °С, потім у гарячий сплав додають тальк. Масу перемішують до загущення.

Отриману глянцевою суміш наносять на таблетки в три-чотири прийоми, чергуючи поливи, обкатування 4-5 хв. і сушіння 3-4 хв. Після цього таблеткам надають вільне обертання протягом 1,5-2 год до одержання стійкого глянцеу.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, середня маса і відхилення від середньої маси, розпадання, розчинність.

## **Завдання № 2. Покриття таблеток рибоксину шлунково-розчинним плівковим покриттям**

Виходячи з аналітично-нормативної документації, середня маса таблетки рибоксину без оболонки складає 0,27 г, середня маса оболонки - 0,005 г, середня маса таблетки з оболонкою - 0,275 г.

Склад оболонки на одну таблетку:

Метилцелюлоза

(ТУ 6-05-1875-78) 0,002240 г

Титану двоокис пігментний

(ДСТ 9808-84, А-1) 0,000840 г

Твін-80

(ФС 42-2540-88) 0,001680 г

Піразолоновий жовтий

(МРТУ 6-09-6689-70) 0,000016 г

Віск бджолиний

(ДСТ 21179-90) 0,000224 г

Маса оболонки 0,005000 г

Технологічний процес нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра складається з наступних операцій: приготування плівкоутворювального розчину, покриття таблеток оболонкою.

Приготування плівкоутворювального розчину. Для нанесення плівкового покриття на таблетки використовується 1,6%-ний водний розчин метилцелюлози. У хімічній склянці метилцелюлозу заливають водою очищеною, доводять до кипіння на електроплитці і залишають для набрякання. Після набрякання метилцелюлози додають холодну воду очищену, яка залишилася. У ступці ретельно розтирають твін-80 і титану діоксид до одержання однорідної маси. Туди ж вносять розчин піразолонового жовтого в невеликій кількості води. Отриману суміш переносять у розчин метилцелюлози.

Отриманий покриваючий розчин ретельно перемішують, фільтрують через подвійний шар марлі.

Покриття таблеток оболонкою. Процес нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра рибоксину проводять у дражувальному котлі, який оснащений форсункою для подачі плівкоутворювальної суміші і подачею гарячого повітря.

Таблетки-ядра завантажують у дражувальний котел і знепилюють за допомогою сильного струменя повітря протягом 5-10 с, подають покриваючий розчин шляхом періодичного розбризкування за допомогою встановленої в отворі котла форсунки. Плівкоутворювального розчину на один полив беруть у такій кількості, щоб змочилася поверхня таблеток. Перший шар оболонки багаторазово сушать теплим повітрям протягом 1-2 хв. Потім знову наносять розчин плівкоутворювальної речовини, сушать і так проводять багаторазово до одержання таблеток середньою масою 0,275г. Після подачі всього плівкоутворювального розчину таблетки підсушують в котлі, що обертається протягом 3-4 хв гарячим повітрям при температурі 75-80 °С. Не виключаючи подачу гарячого повітря в котел вносять стружку воску бджолиного і через 2-3 хв. знижують температуру до 45-50 °С. Після цього на протязі 10 хв проводять сушіння таблеток, зупиняють

котел і дають таблеткам охолонути. Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, середня маса і відхилення від середньої маси, розпадання, розчинність.

### **Завдання № 3. покриття таблеток трифтазину кишково-розчинним плівковим покриттям**

Виходячи з аналітично-нормативної документації, середня маса таблетки трифтазину без оболонки складає 0,1 г, середня маса оболонки - 0,01 г, середня маса таблетки з оболонкою - 0,11 г.

Склад оболонки на одну таблетку:

Ойдрагіт Е 100

(«Rohm Pharma», Німеччина) 0,00725 г

Тальк мелений медичний

(ВФС 42-2550-95) 0,00145 г

Поліетиленоксид 4000

(ВФС 42-12-86) 0,00072 г

Індиго-кармін

(ФС 42-1009-75) 0,00036 г

Антизпінювач SE2

(«Rohm Pharma», Німеччина) 0,00022 г

Маса оболонки 0,01000 г

Технологічний процес нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра складається з наступних операцій: приготування плівкоутворювального розчину, покриття таблеток оболонкою.

Приготування плівкоутворювального розчину. Для нанесення плівкового покриття на таблетки використовується 12,5 %-вий розчин Ойдрагіту в 96 % спирті етиловому. У хімічну склянку заливають спирт етиловий 96 % і туди ж протягом двох годин тонким струменем засипають Ойдрагіт і перемішують до повного розчинення. В окремій ємкості, при температурі 40 °С, розчиняють індигокармін у шестикратній кількості води очищеної. Тальк замочують чотирикратною кількістю 96 % спирту етилового. ПЕО 4000 змішують із трьохкратною кількістю води. У спиртовий розчин Ойдрагіту послідовно вливають розчин ПЕО 4000, розчин індиго-карміну, суспензію тальку. Потім додають 96 % спирт етиловий і антизпінювач, все перемішують протягом 30 хв.

Покриття таблеток оболонкою. Процес нанесення покриття на таблетки-ядра трифтазину проводять у дражувальному котлі, який оснащений форсункою для подачі плівкоутворювальної сполуки. Швидкість обертання котла 7 об/хв.

Таблетки-ядра завантажують у дражувальний казан і знепилюють за допомогою сильного струменя повітря протягом 5-10 с і подають покриваючий розчин шляхом періодичного розбризкування за допомогою встановленої в отворі казана форсунки. Плівкоутворювального розчину на один полив беруть у такій кількості, щоб змочилася поверхня таблеток. Перший шар оболонки сушать теплим повітрям протягом 1-2 хв. Потім знову наносять розчин плівкоутворювальної речовини, сушать і так здійснюють багаторазово до одержання таблеток середньою масою 0,11 г. Після подачі всього плівкоутворювального розчину таблетки

підсушують в котлі, що обертається протягом 10-15 хв теплим повітрям при температурі 45-50°C.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, середня маса і відхилення від середньої маси, розпадання, розчинність.

#### **Завдання № 4. Приготування таблеток цинку сульфату 0,0003 г (TABULETTAE ZINCI SULFAATIS 0,0003)**

Склад на одну таблетку:

Цинку сульфат

(ДФ Х,ст.738) 0,0003 г

Цукор молочний

(ОСТ 9-63-73, ДФ Х, стор. 5 89) 0,0277 г

Маса таблетки 0,0280 г

Опис. Таблетки білого кольору. Діаметр таблетки (4,0±0,2) мм, висота (2,0±0,2) мм. Середня маса таблетки 0,0280 г±5%.

Приготування таблеток. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, формування таблеток, фасовки й упакування готової продукції.

Цукор молочний і цинку сульфат подрібнюють на мікромлині і просівають на ситі № 32 з розміром отворів 0,200±0,030 мм за ДСТ 4403-77.

Приготування зволожувача. У виробництві таблеток цинку сульфату зволоження здійснюють за допомогою 50% розчину етилового спирту з розрахунку 1 частина спиртового розчину на 7,5 частин таблеткової маси. 50% спирт етиловий готують у скляному циліндрі з 96% спирту і води очищеної згідно алкоголетричних таблиць ДФ XI вид.

У лабораторному змішувачі (ступці) змішують цукор молочний і цинку сульфат з 50% етиловим спиртом протягом 7-10 хв до стану, при якому матеріал легко, не прилипаючи до пальців, мнеться в грудку.

Зволожену масу втирають у перфоровану платівку-матрицю тритураціонної таблеткової машини. Потім за допомогою спеціальних пуансонів, що щільно входять в отвори пластини, вологі таблетки виштовхують і сушать при температурі 40-60 °С.

Всі отримані таблетки зважують на тарирних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд; середня маса і відхилення від середньої маси; розпадання; розчинність.

#### **Лабораторна робота №5 (32)**

**Тема:** Контроль якості таблеток

**Актуальність:** Одним з основних завдань промислового виробництва таблеток є відповідність готової продукції вимогам діючої аналітично-нормативної документації. Якість таблеток оцінюють за їх якісними та кількісними показниками. До них відноситься зовнішній вигляд, міцність, середня маса і відхилення в масі окремих таблеток, розпадання, розчинення, однорідність

дозування, визначення вмісту лікарських речовин. Всі показники визначаються методами, описаними у Державній Фармакопеї України (ДФУ).

#### **Навчальні цілі:**

##### **Знати:**

- фізичні, хімічні та мікробіологічні показники якості таблеток;
- вимоги Державної Фармакопеї України до якості таблеток;
- методики визначення основних показників якості таблеток за ДФУ.

##### **Вміти:**

- пояснити принцип дії апаратури для визначення міцності на стирання та стискання, часу розчинення, часу розпадання;
- проводити визначення основних показників якості таблеток за ДФУ, користуючись необхідним обладнанням;
- давати оцінку якості одержаних таблеток згідно вимог ДФУ.

#### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Вимоги до таблеток як до лікарської форми.
2. Розрахунки геометричних форм таблеток.
3. Фактори, що впливають на якість і чистоту таблеток.

#### **Контрольні питання**

1. Мета постадійного контролю у виробництві таблеток.
2. Основні точки контролю якості технологічних параметрів на стадіях і операціях таблеткового виробництва.
3. Визначення середньої маси таблеток. Допустимі відхилення від середньої маси окремих таблеток.
4. Вимоги по відношенню до розпадаємості таблеток, які вимагає Державна фармакопея.
5. Фактори, які впливають на розпадання і розчинність таблеток.
6. Яка різниця між розпаданням та розчинністю таблеток?
7. Апаратурне обладнання, яке використовується для визначення розпадання таблеток.
8. Методика визначення розпадання таблеток.
9. Апаратурне обладнання, яке використовується для визначення розчинності таблеток.
10. Оцінка механічної міцності таблеток на стискання. Прилад для оцінки цього параметру.
11. Оцінка механічної міцності таблеток на стирання. Прилад для оцінки цього параметру.

#### **Приклади розрахункових задач**

1. Середня маса таблетки за регламентом (приватній фармакопейній статті) 0,20. Окремі таблетки, узяті на аналіз, мають масу:

0,171	0,191	0,212	0,200
0,183	0,190	0,210	0,211
0,197	0,196	0,213	0,214
0,199	0,197	0,186	0,187
0,189	0,191	0,195	0,194

Чи правильно виготовлені таблетки? Якщо ні, то в чому погрішність? Вкажіть норми відхилень від середньої маси за ДФУ?

2. При визначенні міцності таблеток на стирання початкова маса 10 таблеток складала 5,212 г. Після стирання й знепилення - 5,114 г. Чи відповідають таблетки вимогам міцності? Опишіть методику проведення даного випробування, назвіть прилад.

3. В результаті проведення тесту на розчинення таблеток німесулід 0,5 г, через 45 хв після початку проведення тесту досліджуваний розчин взяли на аналіз і отримали такі результати кількісного вмісту німесулід: 0,382; 0,451; 0,558; 0,502; 0,423; 0,571. Чи відповідають показники вимогам ДФУ? Відповідь обґрунтуйте. Опишіть методику проведення даного випробування.

### Самостійна аудиторна робота

1. Приготувати 100 таблеток анальгін провадячи постадійний контроль:

1.1. Якість просіву.

1.2. Залишкову вологість грануляту.

1.3. Сипкість грануляту.

1.4. Насипна маса грануляту.

1.5. Гранулометричний склад.

2. Оцінити якість готових таблеток (звичайної, покритої оболонкою, тритуратійних) за наступними показниками:

2.1. Зовнішній вигляд таблеток.

2.2. Механічна міцність таблеток на розкол і стирання.

2.3. Розпаданя таблеток.

2.4. Однорідність маси і відхилення від середньої маси окремих таблеток.

3. Вирішити навчальні завдання.

### Завдання № 1. Постадійний контроль якості у виробництві таблеток

Для постадійного контролю у виробництві таблеток необхідно приготувати 100 таблеток анальгін відповідно до методики, викладеної в завданні № 1 теми «Виробництво таблеток з попередньою грануляцією».

1.1. Якість просіву. Просіяні інгредієнти після змішування не повинні залишати залишку при просіванні через сито № 10 з розміром отворів  $1,0 \pm 0,070$  за ДСТ 214-83.

1.2. Залишкова вологість гранулята. Наважку сухого грануляту, рівну 0,5 г взяту з точністю до 0,0001 г, поміщають у бюкс і висушують при температурі 50-55 °С до постійної маси. Постійну масу вважають досягнутою, якщо два наступні зважування після висушування протягом 1 год дають різницю, що не перевищує 0,0005 г.

Розрахунок проводять за формулою:

$$X = (a - b) / a \cdot 100,$$

де, а - маса грануляту до сушіння, г;

в - маса грануляту після сушіння, г.

За даними літератури, для більшості таблетованих мас оптимальна залишкова вологість дорівнює 1-6 %.

1.3. Сипкість грануляту. Сипкість визначається за методикою викладеною в завданні № 8 теми «Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей сипучих порошків та гранулятів».

1.4. Насипна маса грануляту. Насипна маса визначається за методикою викладеною в завданні № 4 теми «Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей сипучих порошків та гранулятів».

1.5. Гранулометричний склад грануляту. Визначається за методикою викладеною в завданні № 3 теми «Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей сипучих порошків та гранулятів».

Результати проведеного постадійного контролю вносять у таблицю.

### **Завдання № 2. Органолептичні властивості таблеток**

Візуально переглядають 20 таблеток і проводять висновок про дефекти поверхні або їх відсутність. Визначають за допомогою штангенциркуля розміри таблетки (діаметр, висота), тип таблетки згідно ОСТ64-072-89, а також колір і розділову риску.

### **Завдання № 3. Визначення механічної міцності таблеток**

Визначення механічної міцності таблеток проводять на приладах, одні з яких дозволяють визначити міцність на стиск (розкол), інші – міцність на стирання. Об'єктивну оцінку механічних властивостей таблеток можна одержати, проводячи визначення їх міцності обома способами. Це пояснюється тим, що ряд таблетованих препаратів, задовольняючи вимоги на стиск, мають краї, які легко стираються і з цієї причини виявляються недоброякісними.

Міцність на стискання. Механічну міцність таблеток на стискання можна визначати на різних приладах: ХНІХФІ, ТВТ фірми «Ервека» (ФРГ), ПІТ-20 (Маріупольського заводу технологічного устаткування) і ін.

Всі вони працюють за принципом пружинного динамометра. Обертаючи гвинт (прилад ХНІХФІ) за допомогою маховика, стискають випробувану таблетку, поставлену «на ребро», між плунжером і нерухомим опором на корпусі (нульова крапка) до руйнування. Повзунок на шкалі динамометра фіксує навантаження, що викликало руйнування таблетки в кілограмах. Необхідно визначити міцність не менше 3-х таблеток і обчислити середнє арифметичне цих вимірів.

Показник міцності таблеток розраховується за формулою:

$$K = P / d \cdot h$$

де, K - показник міцності, МПа;

P - руйнівне навантаження;

d - діаметр таблетки, м;

h - висота таблетки по центру, м.

Показник міцності повинен бути 0,45-1,2 МПа.

**Одним з показників міцності є міцність таблеток на стирання**, що повинна бути не менше 99 %. Для таблеток, покритих оболонкою, міцність на стирання не визначається. Визначення міцності проводять на пристрої для стирання таблеток. Для цієї мети 10 таблеток, знепиленних і зважених з точністю до 0,001 г, поміщають у барабан, закривають кришкою і включають пристрій на 5 хв, що відповідає 100 оборотам барабана. Коли пройде встановлений час таблетки знепилюють і визначають їх масу з точністю до 0,001 г.

Міцність таблеток на стирання у відсотках (П) обчислюють за формулою:

$$П = 100 - (P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}} / P_{\text{поч}}) \times 100,$$

де, P<sub>поч</sub> і P<sub>кін</sub> - маса таблеток до і після дослідження відповідно, г.

Форма таблеток не повинна змінюватися в процесі дослідження.



#### **Завдання № 4. Визначення розпадання таблеток**

Для оцінки біодоступності таблеток прийнятий тест розпадання, визначення якого проводиться методом «in vitro» на приладі лабораторний ідентифікатор процесу розпадання («кошик, що коливається»).

Таблетки повинні розпадатися протягом не більше 15 хв, покриті оболонкою - не більше 30 хв. Кишковорозчинні таблетки не повинні розпадатися протягом 1 год у розчині кислоти хлористоводневої (0,1 моль/л) і після промивання водою повинні розпадатися в розчині натрію гідрокарбонату (рН від 7,5 до 8,0) протягом не більше 1 год, якщо немає інших вказівок у окремих статтях. Методика визначення і вимоги до розпадання тритураційних таблеток зазначені в окремих фармакопейних статтях.

#### **Завдання № 5. Визначення однорідності маси і відхилень від середньої маси окремих таблеток**

Визначають зважуванням 20 таблеток з точністю до 0,001 г. Масу окремих таблеток визначають зважуванням порізно 20 таблеток з точністю до 0,001 г. Відхилення в масі окремих таблеток (за винятком таблеток, покритих оболонкою методом нарощування) допускається в наступних межах:

- для таблеток масою 0,08 г і менше  $\pm 10\%$ ;
- масою більше 0,08 г і менше 0,250 г  $\pm 7,5\%$ ;
- масою 0,250 г і більше  $\pm 5\%$  від середньої маси таблеток;
- маса окремих покритих таблеток, отриманих методом нарощування, не повинна відрізнятись від середньої маси більше ніж на  $\pm 15\%$ .

Тільки дві таблетки можуть мати відхилення від середньої маси, що перевищують зазначені межі, але не більше ніж удвічі.

Результати оцінки якості таблеток вносять у таблицю.

У випадку невідповідності таблеток вимогам ДФУ аналізують причини одержання неякісної продукції.

### **Лабораторна робота №6 (33)**

**Тема:** Промислове виробництво медичних капсул

**Актуальність:** На відміну від таблеток, лікарські речовини в желатинових капсулах не піддаються шкідливому впливу тепла, світла, вологи та ін. Разом з тим капсули легко розчиняються у шлунковому тракті, і фармакологічна дія проявляється вже через 5-10 хв. після введення. Капсули перспективні для застосування в педіатрії і геронтології. Актуальним є процес мікрокапсулювання лікарських препаратів, що дозволяє маскувати неприємний смак лікарської речовини, зменшувати її летючість, ізолювати лікарські речовини, які можуть реагувати між собою, пролонгувати та локалізувати дію лікарських препаратів.

**Навчальні цілі:**

**Знати:**

- характеристику основних і допоміжних речовин для виготовлення желатинових капсул;
- стадії технологічного процесу виготовлення капсул;
- методи виготовлення м'яких та твердих желатинових капсул;
- методи наповнення капсул;
- удосконалені форми желатинових капсул.

### **Вміти:**

- раціонально підбирати устаткування;
- розраховувати кількість лікарських та допоміжних речовин для одержання желатинових капсул та мікрокапсул;
- проводити контроль якості м'яких та твердих капсул;
- упаковувати і маркувати готовий продукт.

### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Визначення капсул як лікарської форми. Види капсул, їх призначення.
2. Характеристика м'яких желатинових капсул. Тубатини.
3. Технологічна схема виробництва м'яких желатинових капсул.
4. Характеристика твердих желатинових капсул.
5. Контроль якості капсул згідно Державної Фармакопеї України.

### **Приклади розрахункових задач**

1. Як зміниться якість желатинових капсул, якщо при формуванні їх методом занурення знизити (підвищити) температуру маси, зазначену в регламенті?

2. Отримано тверді желатинові капсули, стінки яких тонкі, тендітні і ламкі. На якій стадії технологічного процесу допущені порушення технологічних режимів і які?

3. При одержанні капсул з левоміцетином отримано 49,6 кг готової продукції, що відповідає виходу 99,2%. Складіть матеріальний баланс і визначите видаткові норми для одержання 100 кг капсул.

4. Складіть робочий пропис і розрахуйте матеріальний баланс для капсул «Фунзол» № 150.

Вміст капсули, г:

*Флуконазолу - 0,050*

*Лактози - 0,100*

*Крохмалю кукурудзяного - 0,050*

*Тальку - 0,0001*

*Магнію стеарату - 0,0002*

Врахувати наступні витратні коефіцієнти: 1,030 – на стадії «відважування і просіювання сировини», 1,070 – на стадії «приготування маси для інкапсулювання» і 1,005 – на стадії «інкапсулювання».

### **Контрольні питання**

1. Краплинний метод виготовлення капсул. Обладнання для даного методу одержання капсул.

2. Одержання капсул методом пресування. Пристрій автоматичної лінії, що працює за ротаційно-матричним принципом.

3. Виготовлення твердих капсул методом занурення. Обладнання для даного методу одержання капсул.

4. Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул.

5. Наповнення твердих капсул. Класифікація наповнювачів, вимоги до них. Спансули і медули.

6. Устаткування, яке використовують для наповнення твердих капсул.

7. Ректальні желатинові капсули. Характеристика і спосіб одержання.

8. Упакування та умови зберігання капсул.
9. Біофармацевтичні аспекти капсульованих лікарських форм.

### **Самостійна аудиторна робота**

1. Приготувати по 100 г желатинових основ для одержання м'яких і твердих капсул.
2. Виготовити по 10 оболонок м'яких і твердих желатинових капсул.
3. Оцінити якість запропонованих капсул за існуючою АНД.
4. Провести упакування і маркування готового продукту.
5. Ознайомитися в видання та ДФУ зі статтею «Капсули».

### **Завдання №1. Приготування желатинової маси для одержання м'яких капсул (без процесу набухання желатину)**

#### Склад:

Желатину 26%  
Гліцерину 8%  
Сорбіт 5%  
Ніпагін 0,2%  
Вода очищена 60,8%

Технологія. У закритий реактор, з водяною сорочкою, автоматичним регулятором температур і лопатевою мішалкою, вносять розрахований об'єм води очищеної і нагрівають до 70-75°C. У нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до його повного розчинення протягом 20-30 хвилин. Після відключення мішалки й обігріву желатинову масу залишають у реакторі протягом 1 години з підключенням вакууму для видалення з маси пухирців повітря. Приготовлену масу передають для стабілізації в термостатуючу місткість з контрольованою температурою і витримують при температурі 45-50°C протягом 1,5-2 годин. Перед початком капсулювання контролюють величину в'язкості, яка повинна бути в межах 650-700(10<sup>-3</sup> Па·с).

### **Завдання №2. Приготування желатинової маси для одержання твердих капсул (з процесом набрякання желатину)**

#### Склад:

Желатин  
Гліцерин  
Саліцилова кислота 0,12%  
Натрію метабісульфіт 0,05%  
Вода очищена

Технологія. Попередньо желатин у реакторі заливають холодною водою з температурою 15-18°C для набухання протягом 1,5-2 годин. Набухлий желатин розплавляють при температурі 50-60°C при включеній мішалці протягом 0,5 години. Реактор повинен бути з водяним кожухом з автотерморегулюванням. Після розчинення желатину додають консерванти, стабілізатори, пластифікатори, продовжуючи перемішування протягом 15-20 хвилин. Після відключення мішалки й обігріву желатинову масу залишають у реакторі протягом 1 години з підключенням вакууму для видалення з маси пухирців повітря. Приготовлену масу

передають для стабілізації в термостатуючу місткість з контрольованою температурою і витримують при температурі 45-50°C протягом 1,5-2 годин. Перед початком капсулювання контролюють величину в'язкості.

### **Завдання №3. Одержання і дослідження м'яких желатинових капсул**

Технологія. У лабораторних умовах допускається виготовлення м'яких желатинових капсул методом занурення, однак в умовах серійного виробництва - тільки методами пресування і краплинним.

Охолоджені при +5°C на протязі 7-10 хвилин і змащені вазеліновою олією штифти (оливи) плавно занурюють у розплав желатинової основи (з температурою  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ ) і повільно піднімають, даючи стекти надлишку маси. Раму зі штифтами знову охолоджують в умовах холодильника. Після процесу желатинізації оболонки, що утворилися на штифтах обрізають і знімають. Потім їх встановлюють у гнізда на алюмінієвій або пластмасовій пластині (50 гнізд із діаметром гнізда 9 мм) і наповнюють касторовою олією або олійним розчином лікарської речовини за допомогою шприцевого дозатора. Наповнені капсули заплавлюють за допомогою спеціального електропаяльника при температурі 50-60°C шляхом обертання по колу шийки капсули.

Після запаювання капсули здають у лаборантську для процесу сушіння. Сушіння проводять протягом 12-15 годин при температурі 25-28°C з примусовою циркуляцією повітря. Під час сушіння капсули перемішують для рівномірної втрати вологи. Висушені капсули промивають ізопропіловим спиртом протягом 1 хвилини і повторно сушать.

Контроль якості запропонованих м'яких капсул здійснюють за наступними технологічними параметрами: візуальний контроль, визначення середньої маси капсул, визначення середньої маси вмісту капсул, визначення розчинності і розпадання відповідно до вимог ДФУ.

Після одержання задовільних результатів аналізу проводять маркування й упакування готової продукції.

### **Завдання №4. Одержання і дослідження твердих желатинових капсул**

Технологія. Охолоджені при +5°C протягом 7-10 хвилин і змазані вазеліновою олією штифти плавно занурюють у розплав желатинової основи (з температурою  $42 \pm 5^\circ\text{C}$ ) і повільно піднімають, даючи стекти надлишку маси. Раму зі штифтами (оливами) знову прохолоджують в умовах холодильника. Після процесу желатинізації оболонки, що утворилися на штифтах обрізають, знімають і здають у лаборантську для процесу сушіння. Сушіння проводять протягом 12-15 годин при температурі 25-28°C з примусовою циркуляцією повітря. Під час сушіння оболонки капсул перемішують для рівномірної втрати вологи. Висушені капсули промивають ізопропіловим спиртом протягом 1 хвилини і піддають повторному сушінню, після чого кришечки і корпус капсул піддають комплектації.

Контроль якості запропонованих твердих капсул здійснюють за наступними технологічними параметрами: візуальний контроль, визначення середньої маси капсул, визначення середньої маси вмісту капсул, визначення розчинності і розпадання, відповідно до вимог ДФУ.

Після одержання задовільних результатів аналізу проводять маркування й упакування готової продукції.

## Завдання на ПМКР (34)

### Перелік теоретичних питань

1. Виробництво препаратів згідно правил GMP.
2. Нормативна документація у промисловому виробництві лікарських засобів.
3. Розділи промислового регламенту.
4. Суттєвість і значення матеріального балансу.
5. Подрібнення твердих тіл у виробництві ГЛЗ. Обладнання.
6. Просіювання. Ситова класифікація здрібненого матеріалу. Матеріали і види сит. Класифікація сит згідно ДФУ.
7. Типи змішувачів для порошкоподібних матеріалів. Будова і принцип роботи.
8. Способи визначення технологічних властивостей порошоків та гранулятів, що використовуються у виробництві таблеток.
9. Характеристика і класифікація таблеток як лікарської форми. Переваги і недоліки таблеток як лікарської форми.
10. Роль допоміжних речовин у виробництві таблеток. Основні групи допоміжних речовин, які використовуються в таблетковому виробництві.
11. Основні технологічні стадії виробництва таблеток методом прямого пресування. Блок-схема виробництва.
12. Виробництво таблеток методом пресування з попередньою грануляцією матеріалу. Блок-схема виробництва.
13. Способи гранулювання, які використовуються в таблетковому виробництві. Обладнання.
14. Покриття таблеток оболонками. Види покриття.
15. Сухі (пресовані) покриття. Обладнання для покриття таблеток методом пресування.
16. Стадії технологічного процесу покриття таблеток методом дражування. Чинники, що впливають на якість покриття.
17. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Види покриття.
18. Контроль якості таблеток згідно ДФУ.
19. Визначення капсул як ЛФ, вимоги ДФУ до капсул.
20. Види капсул та їх призначення. Тубатини. Спансули. Медули. Ректальні желатинові капсули.
21. Допоміжні речовини в виробництві капсул.
22. Способи виготовлення м'яких та твердих желатинових капсул та наповнення їх лікарськими речовинами.
23. Контроль якості капсул згідно ДФУ.
24. Лікарські форми у вигляді мікрокапсул. Основні способи мікрокапсулювання.

### Перелік приладів

1. Щокова дробарка
2. Кульовий млин періодичної дії
3. Роторно-пульсаційний апарат

4. Вертикальний гранулятор
5. СГ-30
6. СП-30
7. Ротаційна таблеткова машина
8. Дражувальний котел
9. Таблеткова машина "Драйкота"
10. Установка УЗЦ -25
11. Прилад для визначення міцності таблеток на розкол ХНДХФІ
12. Барабанний фріабілятор
13. Лабораторний ідентифікатор процесу розпадання таблеток "кошик що коливається"
14. Лабораторний ідентифікатор процесу розчинення таблеток "кошик що обертається"
15. Лабораторний ідентифікатор процесу розчинення таблеток прилад з лопотню
16. Лабораторний ідентифікатор процесу розчинення таблеток проточна к'ювета
17. Прилад для визначення насипної густини порошків і гранулятів
18. Прилад для визначення сипкості порошків і гранулятів
19. Автомат типу "Mark", для виготовлення капсул крапельним методом
20. Автоматична лінія фірми "Leiner" для виготовлення капсул методів пресування

### **Перелік задач**

1. При виробництві солі карловарської штучної замість 500,0 г одержано 498,0 г готового продукту. Написати рівняння матеріального балансу, визначити вихід, втрати, витратний коефіцієнт.
2. На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки "Цитрамон" з втратами ( $\epsilon$ ) 3,2%. Напишіть рівняння матеріального балансу на виготовлення 400 кг таблеток і розрахуйте витратний коефіцієнт.
3. Фармпідприємство виготовляє таблетки "Фурацилін" з ефективністю 99,0%. Складіть рівняння матеріального балансу, знайдіть витратний коефіцієнт і норму втрат на виготовлення 50 кг таблеток.
4. При подрібненні 200,0 г кислоти борної на лабораторному кульовому млині одержано 196,0 г подрібненого продукту. Після просіювання одержали просів в кількості 175,0 г і відсів 15,5 г. Скласти матеріальний баланс за стадіями (подрібнення, просіювання) з врахуванням відходів. Знайти вихід ( $\eta$ ), втрати ( $\epsilon$ ) і витратний коефіцієнт ( $K_{\text{вир.}}$ ).
5. Скласти робочий пропис для приготування 1000000 таблеток ацетилсаліцилатної кислоти по 0,5/0,6, якщо  $K_p = 1,05$ , допоміжні речовини – тальк, кальцію стеарат, крохмаль.
6. Скласти робочий пропис для приготування 150 кг таблеток ацетилсаліцилової кислоти по 0,5/0,6, якщо  $K_{\text{вир.}} = 1,03$ .
7. Виконати завдання:
  - Складіть рівняння матеріального балансу.
  - Розрахуйте вихід ( $\eta$ ) і втрати ( $\epsilon$ ) на виробництво таблеток.

▪ Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки циннаризину у кількості 1000 паковань. Відомо, що в одному пакуванні є 30 таблеток,  $K_{\text{вир}} = 1,04$ , склад на 1 таблетку, г:

<i>Циннаризину</i>	<i>0,02500</i>
<i>Крохмалю</i>	<i>0,117</i>
<i>Аеросилу</i>	<i>0,00400</i>
<i>Магнію стеарату</i>	<i>0,00400</i>
<i>Середня маса</i>	<i>0,1500</i>

8. Для приготування 120 таблеток «Норсульфазол» використали 7% крохмальний клейстер в кількості 150 мл. Розрахуйте, яка кількість крохмалю повинна міститися в таблетці масою 0,58 г.

9. Скласти витратні норми для виробництва 100,0 кг таблеток гексаметилентетраміну по 0,5 г. Маса однієї таблетки 0,514 г. Таблетка містить гексаметилентетраміну 0,5 г, крохмалю – 0,0086 г, кальцію стеарату – 0,00514 г. Витратний коефіцієнт для всіх інгредієнтів дорівнює 1,010.

10. На приготування грануляту з 50,0 кг стрептоциду було витрачено 15 л 3% розчину метилцелюлози. Розрахуйте кількість сухої метилцелюлози в одній таблетці стрептоциду масою 0,33 г.

11. Для проведення тесту на стирання взяли 20 таблеток, маса яких 4,5 г. Після проведення дослідження маса таблеток становила 4,42. Чи витримали таблетки випробування?

12. У результаті проведення тесту на розчинення таблеток натрію диклофенаку 0,55 г, через 45 хв після початку проведення тесту досліджуваний розчин взяли на аналіз і отримали такі результати кількісного вмісту АФІ: 0,482; 0,491; 0,558; 0,542; 0,425; 0,561. Чи відповідають показники вимогам ДФУ? Відповідь обґрунтуйте.

13. При аналізі якості таблеток диклофенаку (25 мг), покритих кишковорозчинною оболонкою, були отримані наступні результати: час розпадання - 25 хв, за 45 хв вивільнилося 70% лікарської речовини, відхилення в середньої маси окремих таблеток  $\pm 9,8\%$ . Зробіть висновок за отриманими даними.

14. Під час виготовлення капсул з левоміцетином отримано 10 кг готової продукції, при цьому кількість вихідних матеріалів становила 10,2 кг. Складіть рівняння матеріального балансу та розрахуйте вихід і втрати на виготовлення 40 кг капсул.

## Лабораторна робота №7 (35)

**Тема:** Виробництво настойок. Спиртометрія

**Актуальність:** Настоянки займають значне місце серед офіциналних сумарнихгаленових препаратів. Це давня лікарська форма, яка не втратила свого значення до цього часу. Тому є важливим вивчення способів одержання настойок та методів їх стандартизації.

### Навчальні цілі:

#### Знати:

- характеристику настойок як лікарської форми;
- методи виготовлення настойок;
- будову і принцип дії перколяторів і мацераційних баків;
- методи очистки та контроль якості настойок;
- номенклатуру настойок заводського виробництва.

#### Вміти:

- стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог АНД;
- складати технологічні й апаратурні схеми виробництва.
- проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

### Завдання для самостійної позааудиторної роботи

1. Фактори, які впливають на повноту та швидкість екстрагування ЛРС.
2. Теоретичні основи процесу екстрагування.
3. Зв'язок коефіцієнту масопередачі з коефіцієнтом молекулярної та конвективної дифузії.

### Контрольні питання

1. Настоянки як лікарська форма. Способи одержання настойок.
2. Порівняльна оцінка виробництва настойок з точки зору теорії екстрагування.
3. Методи очистки настойок.
4. Контроль якості настойок.
5. Визначення вмісту спирту в екстракційних препаратах.

### Приклади розрахункових задач

1. Визначити концентрацію водно-спиртового розчину у відсотках за масою та об'ємом, якщо ареометр, занурений в даний розчин при температурі  $+20^{\circ}\text{C}$ , має показник густини 0,9052.
2. Визначити об'ємний вміст етанолу в розчині, якщо при температурі  $+25^{\circ}\text{C}$  показання скляного спиртоміра становить 78%.
3. Визначити об'ємний вміст етанолу в розчині, якщо при температурі  $+22,2^{\circ}\text{C}$  показання металевого спиртоміра склало 56,53.
4. Приготувати 1000 л 40% водно-спиртового розчину з наявних 93% і 28%.
5. Скільки буде потрібно 96,5% етанолу та води, щоб приготувати 60 л 70% етанолу?
6. Скільки сировини і екстрагенту необхідно для приготування 400 мл



настоянки трави полину методом перколяції з відповідним коефіцієнтом спиртопоглинання 2,0.

7. Розрахуйте швидкість перколяції у краплях за хвилину, якщо діаметр перколятора - 10 см, висота шару рослинного матеріалу – 20 см, а кількість крапель в одному мл настоянки становить 46.

### **Самостійна аудиторна робота**

1. Скласти робочий пропис і приготувати 50 мл однієї з перерахованих настоек: валеріани, календули, конвалії, собачої кропиви, звіробою, полину.

2. Скласти матеріальний баланс по абсолютному спирту або діючих речовинах.

3. Оцінити якість приготованої настоянки за АНД.

4. Провести упаковку і маркування готової настоянки.

### **Завдання № 1. Приготування настоянки валеріани (Tinctura Valerianae).**

Кореневищ з коренями валеріани, подрібнених 200 г

Спирту 70% до отримання 1 л настоянки

#### **Робочий пропис:**

Кореневищ з коренями валеріани, подрібнених 10 г

Спирту 70% до отримання 50 мл настоянки

Розрахунок сировини і екстрагенту проводять за формулою:

$$V = V_1 + P \cdot K,$$

де  $V$  – кількість екстрагенту;

$V_1$  – кількість готової настоянки;

$P$  – маса сировини;

$K$  – коефіцієнт спиртопоглинання.

**Опис.** Прозора рідина, червонувато-бурого кольору (темніє під впливом сонячного світла), характерного ароматного запаху і солодкувато-гіркого смаку.

**Приготування.** Розраховану кількість подрібнених (до 3-4 мм) і просіяних від пилу кореневищ з коренями поміщають в мацераційну місткість, що закривається, і отримують витяжку методом прискореної дробної мацерації.

Перед початком роботи на дно перколятора поміщають марлю, складену в 3-4 шари. Подрібнену сировину рівномірно укладають в перколятор. Зверху кладуть фільтрувальний папір і тягарець. Для витиснення повітря із укладеної сировини наповнення перколятора проводять при відкритому крані. Рідину, яка витекла, знову заливають в перколятор. Кран закривають і заливають екстрагентом до „дзеркала” над сировиною. Перколятор залишають для настоювання на 24 години. Після цього одержують перший злив настоянки, який дорівнює  $\frac{1}{4}$  об’єму готової продукції. Через 1,5-2 години проводять другий злив готової продукції в такій кількості, як першого разу. Протягом робочого дня через рівні проміжки часу проводять чотири таких зливи.

Всі витяжки об’єднують і залишають для відстоювання на 24 години при температурі не вище 10°C до отримання прозорої рідини. Освітлений шар фільтрують декантацією, тобто без скаламучування осаду. В останню чергу фільтрують осад через складчастий фільтр в сухий приймач.

Контроль якості. Відповідно до вимог ДФ Х, ДФ ХІ, ДФУ в настоянці валеріани визначають:

- вміст валеріанової кислоти, якої в препараті повинно бути не менше 0,2%;
- сухий залишок (або екстрактивні речовини) - не менше 3%;
- вміст спирту - не менше 65%;
- вміст важких металів - не більше 0,001%.

На основі результатів виконаної роботи складають матеріальний баланс за абсолютним етанолом.

Упакування і маркування. Настоянку, яка відповідає показникам якості, розливають у флакони оранжевого скла з гвинтовою горловиною або у флакони-крапельниці. Добре закупорюють. Маркування проводять відповідно до вимог АНД.

Зберігання. В добре закупореній тарі, в прохолодному захищеному від світла місці.

## **Завдання № 2. Приготування настоянки календули (Tinctura Calendulae).**

Квітів календули дрібно нарізаних (6-7 мм) 100 г

Спирту 70% до отримання 1 л

настоянки

### **Робочий пропис:**

Квітів календули дрібно нарізаних (6-7 мм) 5 г

Спирту 70% до отримання 50 мл настоянки

Розрахунок сировини і екстрагенту див. завд.1.

Опис. Прозора рідина жовтувато-бурого кольору із специфічним запахом, гіркуватого смаку.

Приготування. Настоянку календули готують методом прискореної дробної мацерації (див. завд.1). Одержану об'єднану витяжку зберігають при температурі невище 10°C. Освітлений шар фільтрують від частинок, що випадково потрапили, а осад фільтрують в останню чергу.

Контроль якості. Відповідно до вимог НТД в настоянці календули визначають:

- сухий залишок (або екстрактивні речовини) - не менше 2,1%;
- вміст спирту - не менше 65%;
- важких металів не більше 0,001%.

На підставі результатів виконаної роботи складають матеріальний баланс по абсолютному етанолу.

Упакування і маркування. Настоянку календули, яка відповідає показникам якості за АНД розливають у флакони оранжевого скла по 40 мл і 50 мл або в бутлі по 9 кг і 19 кг. Маркують за АНД.

Зберігання. В прохолодному (близько 15 °С), захищеному від світла місці. Термін придатності 4 роки.

## **Завдання № 3. Приготування настоянки конвалії (Tinctura Convallariae).**

Трави конвалії подрібненої (5-7 мм) 100 г

Спирту 70% до отримання 1 л настоянки

### **Робочий пропис:**

Трави конвалії подрібненої (5-7 мм) 5 г

Спирту 70% до отримання 50 мл настоянки

Опис. Прозора рідина зеленувато-бурого кольору, слабкого своєрідного запаху і гіркового смаку.

Приготування. Настоянку конвалії готують методом перколяції. Одержану витяжку(перколяти) очищають і стандартизують.

Контроль якості. В настоянці конвалії визначають:

- активність препарату визначають біологічним методом: в 1 мл препарату повинно міститися 10,4 -13,3 ЖОД або 2 - 2,5 КОД;

- вміст спирту - не менше 64%;

- важких металів не більше 0,001%.

При отриманні препарату, що має біологічну активність, яка не відповідає АНД доводять вміст ЖОД до необхідних значень шляхом додавання настоянки з більшою або меншою активністю.

На підставі результатів виконаної роботи складають матеріальний баланс по абсолютному.

Упакування і маркування. Розливають у флакони з гвинтовою горловиною по 10 мл або 25 мл, в скляні бутлі по 9 кг і 18 кг. Маркують за АНД.

Зберігання. В добре закупорених склянках оранжевого скла, в захищеному від світла місці. Активність контролюють щорічно.

#### **Завдання № 4. Приготування настоянки собачої кропиви (Tinctura Leonuri)**

Трави собачої кропиви подрібненої (5-7 мм) 200 г

Спирту 70% до отримання 1 л настоянки

##### **Робочий пропис:**

Трави собачої кропиви подрібненої (5-7 мм) 10 г

Спирту 70% до отримання 50 мл настоянки

Розрахунок сировини і екстрагента див.

завд.1.

Опис. Прозора рідина зеленувато-бурого кольору, слабо ароматного запаху, гіркуватого смаку.

Приготування. Настоянку собачої кропиви готують методом прискореної дробної мацерації (див. завд.1). Одержану витяжку очищають.

Контроль якості. В настоянці собачої кропиви визначають:

- сухий залишок – не менше 1,4%;

- вміст спирту - не менше 64%;

- вміст важких металів - не більше 0,001%.

Упакування, маркування. Відповідну вимогам АНД настоянку розливають по 25 мл у флакони оранжевого скла, або у флакони-крапельниці, або бутлі по 4,5 кг і 9 кг. Маркують за АНД.

Зберігання. В прохолодному захищеному від світла місці, в добре закупореній тарі.

#### **Завдання № 5. Приготування настоянки звіробою (Tinctura Hyperici)**

Трави звіробою подрібненої (5-7 мм) 200 г

Спирту 40% до отримання 1 л настойки

**Робочий пропис:**

Трави звіробою подрібненої (5-7 мм) 10 г

Спирту 40% до отримання 50 мл настоянки

Розрахунок сировини і екстрагенту див. завд.1.

Опис. Прозора рідина темно-бурого кольору.

Приготування. Настоянку звіробою готують методом дробної мацерації. Одержанувитяжку очищають. Відстоювання настоянки звіробою — 96 год.

Контроль якості. В настоянці звіробою визначають:

- сухий залишок (екстрактивні речовини) - не менше 2,8%;
- вміст спирту - не менше 36%;
- вміст дубильних речовин в перерахунку на танін - не менше 1%;
- вміст важких металів - не більше 0,001%.

За наслідками виконаної роботи скласти матеріальний баланс за абсолютним етанолом.

Упакування, маркування. Настоянку, яка відповідає необхідним показникам якості розливають в скляні флакони з гвинтовою горловиною по 25 мл і 50 мл або бутлі по 1 кг і 5 кг. Маркують за АНД.

Зберігання. В прохолодному захищеному від світла місці, в добре закупореній тарі.

**Завдання № 6. Приготування настоянки полину (Tinctura Absinthii).**

Трави полину гіркокого подрібненої (5-7 мм) 200 г

Спирту 70% до отримання 1 л настоянки

**Робочий пропис:**

Трави полину гіркокого подрібненої (5-7 мм) 10 г

Спирту 70% до отримання 50 мл настоянки

Розрахунок сировини і екстрагенту див. завд.1.

Опис. Прозора рідина зеленувато-бурого кольору, характерного запаху, гіркогосмаку.

Приготування. Настоянку готують методом перколяції. Одержанувитяжку очищають, після чого стандартизують.

Контроль якості. В готовій настоянці полину визначають:

- сухий залишок - не менше 3%;
- вміст спирту - не менше 64%;
- визначають гіркоту: при розведенні 1:4000 викликає відчуття гіркоти;
- вміст важких металів - не більше 0,001%.

Упакування, маркування. Фасують як в завд.1. Маркують за АНД.

Зберігання. В прохолодному захищеному від світла місці, в добре закупореній тарі.

**Лабораторна робота №8 (36)**

**Тема:** Приготування екстрактів рідких

**Актуальність:** Рідкі екстракти займають значне місце серед офіційальних екстракційних препаратів. Вони є зручною для застосування лікарською формою, способи їх виготовлення легкі і доступні, а активність діючих речовин не змінюється в процесі переробки сировини. Тому важливим є вивчення

номенклатури, способів одержання та методів стандартизації рідких екстрактів.

### **Навчальні цілі:**

#### **Знати:**

- характеристику рідких екстрактів як лікарської форми;
- методи виготовлення рідких екстрактів;
- будову і принцип дії перколяторів;
- характеристика сучасних технологічних методів одержання рідких екстрактів;
- методи очистки та контроль якості рідких екстрактів;
- номенклатуру рідких екстрактів заводського виробництва.

#### **Вміти:**

- стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог АНД;
- складати технологічні й апаратурні схеми виробництва.
- проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

### **Приклади розрахункових задач**

1. Розрахуйте кількість сировини і екстрагенту для одержання 150 мл рідкого екстракту методом прискореної дробної мацерації. Скільки екстрагента варто залити в перколятор №1 перший, другий і третій раз? Коефіцієнт поглинання  $K=3$ .
2. Скільки часу буде потрібно на збір першої порції перколяту при одержанні рідкого екстракту з 15 г сировини, якщо швидкість перколяції 0,09 мл/хв?
3. Визначити кількість сировини і екстрагенту, необхідних для одержання 100 мл рідкого екстракту методом перколяції. Прийняти  $p=8$ ;  $K=3$ .
4. Складіть схему одержання рідкого екстракту з 6 кг рослинної сировини методом реперколяції з закінченим циклом у батареї з 4-х перколяторів.
5. Замалювати схему реперколяції з поділом сировини на рівні частини з закінченим циклом (у батареї із трьох перколяторів), вказати кількості готової продукції, отримані з кожного перколятора на виготовлення 1500 кг рідкого рослинного екстракту.
6. Замалювати схему реперколяції з поділом сировини на нерівні частини за фармакопеею США. Вказати кількість сировини в кожному з перколяторів і кількість готової продукції, отриманої з кожного з них на виготовлення 320 кг рідкого екстракту.

### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Стадії виробництва рідких екстрактів.
  2. Методи одержання витяжок у виробництві рідких екстрактів.
- Співвідношення сировина : екстрагент.

### **Контрольні питання**

1. Визначення екстрактів як лікарських форм. Класифікація екстрактів.
2. Метод перколяції для одержання рідких екстрактів. Переваги реперколяції.
3. Прискорена дробна мацерація за принципом протитоку.
4. Реперколяція з закінченим і незакінченими циклами.
5. Реперколяція за Чулковим і Босіним.

6. Реперколяція з поділом сировини на нерівні частини за Фармакопеями США і Німеччини.

7. Очистка і контроль якості витяжок.

8. Номенклатура рідких екстрактів.

### Самостійна аудиторна робота

1. Скласти робочий пропис і приготувати 70 мл одного з перерахованих рідких екстрактів: глоду, крушини, кропиви, грициків, кукурудзяних приймочок.
2. Скласти матеріальний баланс по абсолютному спирту або діючих речовинах.
3. Оцінити якість приготованого екстракту за АНД.
4. Провести упаковку і маркування готового екстракту.

#### Завдання № 1. Приготування екстракту глоду рідкого (*Extractum Crataegifluidum*)

Плодів глоду 1000 г

Спирту 70% до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис:

Плодів глоду 70 г

Спирту 70% до одержання 70 мл екстракту.

$K = 3, n = 8.$

Застосування. Препарат містить флавоноїди і застосовується для стимуляції і регуляції серцевої діяльності.

Опис. Рідина темно-вишневого кольору. Ароматного запаху, солодкого смаку.

Приготування. Методом перколяції.

Контроль якості. Кількісне визначення рідкого екстракту глоду проводять біологічним методом. Екстракт глоду рідкий, розведеним розчином Рінгера (один з фізіологічних розчинів, що представляє собою збалансований сольовий розчин, близький за складом і концентрацією іонів до морської води) у співвідношенні 1:500, повинен збільшувати амплітуду скорочень стомленого серця жаби не менше ніж на 50%. Вміст спирту – не менше 55%. Сухий залишок – не менше 18%. Важких металів не більше 0,01%.

Маркування згідно НТД.

Зберігання. У добре закупореному посуді, у захищеному від світла місці.

#### Завдання № 2. Приготування екстракту крушини рідкого (*Extractum Frangulaefluidum*)

Кори крушини подрібненої 1000 г

Спирту 70% до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис:

Кори крушини подрібненої 70 г

Спирту 70% до одержання 70 мл екстракту.

$K=1,5, n=4.$  Розмір частинок 1-8 мм.

Застосування. Послаблюючий засіб.

Опис. Рідина темно-буро-червоного кольору, у тонкому шарі прозора. Гірко-смаку.

Приготування. Методом перколяції.

Контроль якості. Вміст спирту – не менше 54%. Вміст похідних антрацену не менше 1,2% Важких металів не більше 0,01%.

Маркування згідно НТД.

Зберігання. У добре закупореному посуді, у захищеному від світла місці.

### **Завдання № 3. Приготування екстракту кропиви рідкого (Extractum Urticae fluidum)**

Листя кропиви крупноподрібнених 1000 г

Спирту 50% до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис:

Листя кропиви крупноподрібнених 70 г

Спирту 50% до одержання 70 мл екстракту.

$K = 2, n = 5.$

Крупноподрібнений матеріал – розмір часток 2-10 мм

Застосування. Кровозупинний засіб.

Опис. Прозора рідина бурого кольору з ледве помітним зеленуватим відтінком слабогіркового смаку.

Приготування. Методом перколяції.

Контроль якості. Відносна густина не більше 0,995, вміст спирту – не менше 41%, сухий залишок – не менше 7%. Важких металів не більше 0,01%.

Маркування згідно НТД.

### **Завдання № 4. Приготування екстракту грициків рідкого (Extractum Bursae pastoris fluidum)**

Трави грициків, середньокрупного порошку 1000 г

Спирту 70% до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис:

Трави грициків, середньокрупного порошку 70 г

Спирту 70% до одержання 70 мл екстракту.

$K=3.$  Середньокрупний порошок – частки менше 0,315 мм (ДФХ, с.858).

Застосування. Містить вітамін К,С та ін. Застосовується як кровозупинний засіб при маткових, ниркових і легеневих кровотечах.

Опис. Прозора рідина зеленувато-бурого кольору своєрідного запаху.

Приготування: Методом прискореної дробової мацерації за принципом противотока.

Контроль якості. Вміст спирту – не менше 56%, сухий залишок – не менше 7%. Важких металів не більше 0,01%.

Маркування згідно НТД.

### **Завдання № 5. Приготування екстракту кукурудзяних приймочок рідкого (Extractum Stigmati maydis fluidum)**

Кукурудзяних приймочок крупноподрібнених 1000 г

Спирту 70% до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис:

Кукурудзяних приймочок крупноподрібнених 70 г

Спирту 70% до одержання 70 мл екстракту.

K=2,5. Крупноподрібнений матеріал – розмір часток 2-10 мм

Застосування. Містить флавоноїди, вітамін К та ін. Застосовують як жовчогінний засіб при холециститах, холангітах, гепатитах із затримкою жовчовиділення.

Опис. Прозора рідина червоно-бурого кольору своєрідного запаху і гіркуватого-пекучого смаку.

Приготування. Методом прискореної дробної мацерації за принципом протитечіння.

Контроль якості. Вміст лимонної кислоти в препараті повинен бути не менше 0,5%, відносна щільність не більше 0,95, вміст спирту – не менше 62%, сухий залишок – не менше 8%, важких металів не більше 0,01%.

Маркування згідно НТД.

### **Лабораторна робота №9 (37)**

**Тема:** Виробництво екстрактів густих та сухих. Інтенсифікація процесів екстрагування

**Актуальність:** Густі екстракти є стійкими препаратами і внаслідок високої в'язкості використовувалися при виготовленні пілюль в аптеках. Вони як діючі речовини та коригенти входять до складу сиропів, мікстур, еліксирів. Густі та сухі екстракти використовуються як напівпродукти для виготовлення настоянок, таблеток. Сухі екстракти є найбільш раціональним типом екстрактів. Тому є важливим вивчення їх номенклатури, способів одержання та методів стандартизації.

#### **Навчальні цілі:**

##### **Знати:**

- характеристику густих та сухих екстрактів як лікарської форми;
- методи виготовлення густих та сухих екстрактів;
- будову і принцип дії апаратів для випарювання і висушування;
- контроль якості густих та сухих екстрактів;
- номенклатуру густих та сухих екстрактів заводського виробництва.

##### **Вміти:**

- стандартизувати готовий продукт відповідно до вимог АНД;
- складати технологічні й апаратурні схеми виробництва.
- проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

#### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Методи одержання витяжок у виробництві густих екстрактів. Характеристика густих і сухих екстрактів.
2. Стадії виробництва густих і сухих екстрактів.

#### **Приклади розрахункових задач**

1. Скільки сировини і екстрагента потрібно для отримання 50,0 г густого



екстракту з вологістю 25% з наступної рослинної сировини, враховуючи, що  $n = 5$ ;  $K = 3$ :

- коренів з кореневищами валеріани, що містять 25% екстрактивних речовин; екстрагування проводять 40% етанолом методом перколяції;
- коренів кульбаби, що містить 40% екстрактивних речовин; екстрагування проводять хлороформною водою методом бісмацерації;
- неочищених коренів з кореневищами солодки, містять 40% екстрактивних речовин, екстрагування проводять 1% водним розчином аміаку методом бісмацерації.

2. Скільки води слід упарити з 400,0 кг густого екстракту, що містить 30% вологи?

3. Отримано 350,0 кг густого екстракту з вологістю 15%. Як отримати стандартний препарат за вмістом вологи?

4. Розрахуйте кількість рослинної сировини для приготування 200,0 г густого екстракту? Скільки необхідно екстрагенту?

5. Розрахуйте кількість сировини і екстрагенту для отримання 3,0 кг сухого екстракту беладони, якщо норма вмісту алкалоїдів у траві беладони – не менше 0,33%, а в сухому екстракті їх норма в перерахунку на гіосциамін складає 0,7-0,8%.

6. Як привести до норми 500,0 г сухого екстракту солодки, що містить 9 % вологи?

### **Контрольні питання**

1. Методи екстрагування рослинної сировини для одержання густих екстрактів:

- перколяція і її варіанти
- ремацерація і її варіанти
- екстрагування з циркуляційним перемішуванням екстрагенту
- циркуляційне екстрагування
- екстрагування з переміщенням сировини і екстрагенту
- екстрагування з подрібненням сировини в середовищі екстрагенту, з використанням електромагнітних коливань, ультразвуку, електричних зарядів, електроплазмолізу, електродіалізу.

1. Очистка витяжок.

2. Апаратура для випарювання витяжок:

- циркуляційний вакуум-випарний апарат
- роторний прямоточний вакуум-випарний апарат
- пінний випарювач.

3. Будова і принцип дії сушарок, які використовуються у фармації для одержання сухих екстрактів. Обладнання для одержання сухих екстрактів без стадії загущення.

4. Стандартизація густих і сухих екстрактів. Номенклатура рідких екстрактів.

### **Самостійна аудиторна робота**

1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 г густого (беладонни, солодки) та сухого (крушини, ревеню) екстракту.

2. Скласти матеріальний баланс по діючих і допоміжних речовинах.

3. Оцінити якість приготованого екстракту за АНД.

4. Провести упаковку і маркування готового екстракту.

### **Завдання № 1. Приготування екстракту беладонни густого (Extractum Belladonne spissum).**

Листків або трави беладонни подрібнених

Спирту 20% - достатня кількість

Застосування. Спазмолітичний засіб.

Опис. Густа маса темно-бурого кольору, своєрідного запаху.

Технологія приготування. Технологічний процес складається з одержання витяжки, її очистки, загущення, стандартизації, упаковки і маркування. *Приготування витяжки* проводять методом перколяції.

*Очистку витяжки* проводять з використанням адсорбентів (каоліну, тальку) в кількості 2%, розтертих з водою в кашку. Після відстоювання протягом 12 год. верхній шар фільтрують на нутч-фільтрі.

*Загущення витяжки* проводять у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60<sup>0</sup>С до стандартної залишкової вологості.

Стандартизація. В перерахунку на гіосціамін алкалоїдів у готовому продукті повинно бути 1,4-1,6%. Визначають вміст води і важких металів.

Упаковка і маркування. Розфасовують густий екстракт в широкогорлі банки і добре закупорюють. Маркують згідно АНД.

### **Завдання № 2. Приготування екстракту солодки густого (Extractum Glycyrrhizae spissum).**

Солодкового кореня неочищеного порізаного

Розчину аміаку 0,25% достатня кількість

Застосування. Коригуючий і відхаркувальний засіб.

Опис. Густа маса бурого кольору, слабкого своєрідного запаху і притомно солодкого смаку. При збовтуванні з водою утворює колоїдний розчин, який сильно піниться.

Готування. Технологічний процес складається з одержання витяжки, її очистки, загущення, стандартизації, упаковки і маркування.

*Приготування витяжки* проводять методом бісмацерації. Перший раз настоюють п'ятикратною кількістю екстрагента по відношенню до маси сировини протягом 48 год., а другий раз – трикратною кількістю протягом 24 год.

*Очистку витяжки* проводять кип'ятінням протягом 3 год. з наступним додаванням бентоніту, відстоюванням і фільтруванням.

*Загущення витяжки.* Висвітлену рідину, очищену від білкових і слизистих речовин загущують під вакуумом до вмісту води 25%.

Стандартизація. Вміст води не більше 25%, важких металів не більше 0,01%. Вміст гліциризинової кислоти не менше 14%.

Упаковка і маркування. Розфасовують густий екстракт в широкогорлі банки і добре закупорюють. Маркують згідно АНД.

### **Завдання № 3. Приготування екстракту крушини сухого (Extractum Frangulae siccum).**

Кори крушини подрібненої

Спирту 70% достатня кількість

Застосування. Послабляючий засіб.

Опис. Невеликі грудочки або порошок бурого кольору, слабого своєрідного запаху, гіркомого смаку.

Готування. Технологічний процес складається з одержання витяжки, її очистки, загущення, висушування, стандартизації, упакування і маркування.

*Приготування витяжки* проводять методом перколяції.

*Очистку витяжки* проводять відстоюванням на холоді (не більше 10<sup>0</sup>С) і фільтруванням спочатку висвітленого шару, потім осаду.

*Упарювання (загущення витяжки)* проводять у вакуум-випарному апараті до консистенції густого екстракту (при розрідженні не нижче 600 мм рт. ст.)

*Висушування* проводять в стелажних вакуум-сушільних шафах при 50-60<sup>0</sup>С до одержання сухого порошку, який подрібнюють, просіюють і стандартизують.

Стандартизація. Вміст похідних антрацену не менше 6%, вологи не більше 5% важких металів не більше 0,01%.

Упаковка і маркування. Розфасовують густий екстракт в широкогорлі банки невеликого об'єму і добре закупорюють. Маркують згідно АНД.

#### **Завдання № 4. Приготування екстракту ревеню сухого (Extractum Rhei siccum).**

Коренів ревеню (крупного порошку)

Спирту 30% достатня кількість

Застосування. Послабляючий засіб. Готується сироп.

Опис. Крупний порошок жовто-бурого кольору, своєрідного запаху, гіркуватого смаку. З водою утворює мутний розчин (1:100), кислої реакції. З рівним об'ємом спирту вказаний водний розчин стає прозорим.

Готування. Технологічний процес складається з одержання витяжки, її очистки, загущення, висушування, стандартизації, упакування і маркування.

*Приготування витяжки* проводять методом перколяції.

*Очистку витяжки* проводять відстоюванням на холоді (не більше 10<sup>0</sup>С) протягом 2-3 діб з наступною фільтрацією спочатку висвітленого шару, потім осаду.

*Упарювання (загущення витяжки).* З очищеної витяжки спочатку відганяють спирт, а водний залишок загущують в вакуум-випарному апараті до консистенції густого екстракту (при розрідженні не нижче 600-700 мм рт. ст.)

*Висушування* проводять в стелажних вакуум-сушільних шафах при 50-60<sup>0</sup>С до одержання сухого порошку, який подрібнюють, просіюють і стандартизують.

Стандартизація. Вміст похідних антрацену не менше 3%, вологи не більше 5% важких металів не більше 0,01%.

Упакування і маркування. Розфасовують густий екстракт в широкогорлі банки невеликого об'єму і добре закупорюють. Маркують згідно АНД.

### **Лабораторна робота №10 (38)**

**Тема:** Промислове виробництво м'яких лікарських засобів

**Актуальність:** У заводському виробництві мазі складають приблизно 10%. Фармацевтичні підприємства виготовляють мазі і пасти головним чином суспензійно-емульсійного типу. Виробництво мазей потребує використання

спеціальної апаратури для сплавлення всіх компонентів основи, емульгування, гомогенізації з метою стабілізації гетерогенної системи, тому студентам необхідно знати стадії технологічного виробництва мазей та устаткування до кожної з них.

### **Навчальні цілі:**

#### **Знати:**

- характеристику мазей як лікарських форм;
- стадії технологічного процесу виготовлення мазей;
- вимоги до мазевих основ;
- номенклатуру і склад мазей заводського виробництва.

#### **Вміти:**

- раціонально підбирати устаткування до всіх технологічних стадій;
- проводити контроль якості мазей згідно вимог ДФУ;
- упаковувати і маркувати готовий продукт.

### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Класифікація м'яких лікарських засобів.
2. Вимоги до мазей та мазевих основ.
3. Класифікація мазевих основ.

### **Приклади розрахункових задач**

1. При виробництві мазі білої ртутної отримано 197 кг готового продукту, що відповідає виходу 98,5%. Складіть матеріальний баланс і визначте видаткові норми для одержання 120 кг готового продукту за тих самих умов.

2. При виробництві мазі цинкової отримано 159,2 кг готового продукту, а кількість вихідних матеріалів складала 160 кг. Визначте вихід, витрату і видаткові норми, що забезпечують одержання 140 кг мазі.

3. При виробництві мазі борної 10% отримано 38,6 кг готового продукту, а кількість вихідних матеріалів складала 40 кг. Скласти робочий пропис з урахуванням видаткових норм для отримання 50 кг мазі.

4. Складіть матеріальний баланс, визначте вихід, матеріальні втрати і видатковий коефіцієнт на стадіях змішування основи з ЛР, гомогенізації і по готовому продукту при одержанні 3000 г цинкової мазі, знаючи що на стадії змішування вазеліну з цинку оксидом матеріальна втрата продукту складала 30 г, а на стадії гомогенізації 40.

### **Контрольні питання**

1. Технологія мазей на фармацевтичних підприємствах.
2. Будова і призначення обладнання до всіх технологічних стадій виробництва мазей.
3. Стандартизація, фасовка, упакування, маркування і зберігання мазей.
4. Фактори, що впливають на біологічну доступність лікарських речовин з м'яких лікарських форм.
5. Класифікація допоміжних речовин, які застосовують у виробництві м'яких лікарських форм.
6. Поверхнево-активні речовини, які використовують для одержання емульсійних мазевих основ і мазей.
7. Показники, за якими оцінюється доброякісність мазей.

### Самостійна аудиторна робота

1. Скласти робочий пропис і приготувати 50,0 г одного з нижче перерахованих препаратів: мазь сірчана проста, мазь цинкова, мазь борна.
2. Скласти матеріальний баланс за основною і допоміжною сировиною.
3. Оцінити якість готового продукту за існуючою АНД.
4. Провести упаковання і маркування готового продукту.

#### **Завдання №1. Приготування мазі сірчаної простої (Unguentum Sulfuratum Simplex).**

##### Склад:

Сірка очищена 33,0 г

Основа Кутумової до 100,0 г

Опис. Мазь – однорідна маса ясно-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом. Мазь повинна відповідати вимогам ДФУ.

Вміст сірки в 1 г препарату повинен бути від 0,316 г до 0,350 г.

Технологія. Технологічний процес включає стадії приготування основи, введення лікарської речовини в основу, гомогенізації, фасовки й упаковання готової продукції.

Приготування основи. Основа Кутумової складається з: вазеліну медичного 60%, емульгатора Т-2 10% і води очищеної 30%.

У ємкість гомогенізатора поміщають емульгатор Т-2 і вазелін медичний, сплавляють при температурі 80-85°C на водяній бані. До сплаву додають гарячу воду очищену з температурою 80-90°C і емульгують протягом 5 хвилин. Потім продовжують емульгування на холодній водяній бані до повного охолодження основи. Охолоджену основу залишають на 24 години для набування необхідних структурно-механічних властивостей.

Введення лікарської речовини в основу. Подрібнення сірки проводять на мікромлині лабораторному. Просівають порошок через шовкове сито № 32 (ДСТ 4403-77) з розміром отворів 0,2 мм.

Відважену сірку частинами вводять у підігріту до 30-35 °С основу при постійному перемішуванні за допомогою гомогенізатора. Мазь перемішують до рівномірного розподілу сірки в основі протягом 10 хвилин.

Гомогенізація. З метою одержання однорідної продукції отриману мазь пропускають через РПА або мазетерку дискову або трьохвальцеву.

Контроль якості мазі здійснюють за наступними технологічними параметрами: ступінь дисперсності, рН водної витяжки, тип емульсії.

Після одержання позитивних результатів аналізу проводять фасовку, упаковання і маркування готової продукції.

#### **Завдання №2. Приготування мазі (Пасти) цинкової (Unguentum Zinci).**

##### Склад:

Цинку оксиду 25,0 г

Крохмалю 25,0 г

Вазеліну 50,0 г

Опис. Паста білого або ясно-жовтого кольору.

Технологія. Технологічний процес включає стадії готування основи, введення лікарської речовини в основу, гомогенізації, фасовки й упакування готової продукції.

Приготування основи. Для одержання 50 г пасти цинкової в порцеляновому стаканчику розплавляють (50-55°C) на водяній бані попередньо зважений вазелін і змішують із крохмалем. Температуру контролюють за допомогою термометра ртутного.

Введення лікарської речовини в основу. Подрібнення оксиду цинку проводять на мікрмлині лабораторному. Просівають порошок через шовкове сито № 32 (ДСТ 4403-77) з розміром отворів 0,2 мм. Відважений цинку оксид частинами вводять у розігріту до 30-35 °С основу при постійному перемішуванні за допомогою гомогенізатора. Мазь перемішують до рівномірного розподілу речовин в основі протягом 10 хвилин.

Гомогенізація. З метою одержання однорідної продукції отриману мазь пропускають через РПА або мазетерку дискову або трьохвальцеву.

Контроль якості мазі здійснюють за наступними технологічними параметрами: ступінь дисперсності, рН водної витяжки, рівномірність розподілу речовин. Після одержання позитивних результатів аналізу проводять фасовку, упакування і маркування готової продукції.

Мазь фасують у баночки по 25 г. На баночки наклеюють етикетку. Горловину баночки закупорюють кришками, що загвинчуються.

### **Завдання №3. Приготування мазі борної (Unguentum acidi borici).**

Склад:

Кислоти борної 10,0 г

Вазеліну 90,0 г

Опис. Мазь білого кольору, без запаху.

Технологія. Для одержання 50 г мазі борної в порцеляновому стаканчику розплавляють (50-55°C) на водяній бані попередньо зважений вазелін. Температуру контролюють за допомогою термометра. На вагах відважують необхідну кількість просіяної борної кислоти і по частинах вручну при постійному перемішуванні поміщають у порцеляновий сакан. Перемішування проводять до повного охолодження маси. Готову мазь протирають на трьохвальцевій мазетерці.

Контроль якості мазі здійснюють за наступними технологічними параметрами: ступінь дисперсності, рН водної витяжки, рівномірність розподілу часток. Після одержання позитивних результатів аналізу проводять фасовку, упакування і маркування готової продукції.

### **Лабораторна робота №11 (39)**

**Тема:** Промислове виробництво лікарських засобів для ректального і вагінального застосування

**Актуальність:** Лікарських засобів для ректального і вагінального застосування набувають все більшого поширення в медичній практиці всіх країн світу. У формі супозиторіїв можуть використовуватись діючі речовини майже всіх фармакотерапевтичних груп із найрізноманітнішими фізико-хімічними властивостями. При цьому вони всмоктуються у нижньому відділі прямої кишки

(ректальні супозиторії) через лімфатичну і венозну системи малого тазу, надходять у кров'яне русло, минаючи систему ворітної вени і печінки, виявляючи як загальну так і місцеву дію на організм. Тому студентам необхідно знати класифікацію, основні технологічні стадії і апаратуру для виробництва супозиторіїв, показники якості.

### Навчальні цілі:

#### Знати:

- характеристику супозиторіїв як лікарських форм;
- стадії технологічного процесу виготовлення супозиторіїв;
- вимоги до супозиторних основ;
- номенклатуру і склад супозиторіїв промислового виробництва.

#### Вміти:

- раціонально підбирати устаткування до всіх технологічних стадій;
- проводити контроль якості супозиторіїв згідно вимог ДФУ;
- упаковувати і маркувати готовий продукт.

### Завдання для самостійної позааудиторної роботи

1. Охарактеризуйте особливості ректального і вагінального способів застосування лікарських препаратів.
2. Класифікація супозиторних основ.
3. Методи виготовлення супозиторіїв.
4. Особливості введення діючих речовин у супозиторії залежно від їх фізико-хімічних властивостей.

### Приклади розрахункових задач

1. Складіть робочий пропис для виробництва 10 000 супозиторіїв парацетамолу по 0,17 г. Як основа застосовується твердий жир із додаванням 10 % емульгатору №1. Маса одного супозиторія = 2,62 г. Росхідний коефіцієнт на стадії приготування концентрату становить 1,060, на стадії розливання – 1,120.

2. На приготування супозиторіїв витрачено 6,0 кг олії обліпихи. Отримано 1180 упаковок супозиторіїв по 10 штук у кожній. Розрахуйте витрати олії обліпихи, якщо за прописом у кожному супозиторії міститься 0,5 г олії.

#### 3. Завдання:

- Складіть рівняння матеріального балансу.
- Розрахуйте вихід ( $\eta$ ) і втрати ( $\epsilon$ ) на виробництво супозиторіїв «Анузол».
- Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

На фармацевтичному підприємстві виготовляють супозиторії «Анузол» у кількості 5000 паковань. Відомо, що в одному пакованні є 10 супозиторіїв,  $K_{\text{випр}} = 1,120$ , склад на 1 супозиторій, г:

<i>Ксероформу</i>	<i>0,1</i>
<i>Екстракту беладони густого</i>	<i>0,02</i>
<i>Цинку сульфату</i>	<i>0,05</i>
<i>Гліцерину</i>	<i>0,12</i>
<i>Твердого жиру</i>	<i>2,71</i>
<i>Середня маса</i>	<i>3,0</i>

### Контрольні питання

1. Ректальні і вагінальні лікарські засоби, класифікація і вимоги ДФУ.
2. Охарактеризуйте особливості промислового виробництва супозиторіїв і обладнання, яке використовується для їх отримання.
3. Які фармацевтичні чинники впливають на біодоступність діючих речовин у супозиторіях?
4. Вплив природи і властивостей основи на терапевтичну дію супозиторіїв.
5. Охарактеризуйте технологічні параметри, що підлягають контролю в процесі виробництва супозиторіїв, їх значення.
6. Назвіть фармакопейні методи випробування якості супозиторіїв (особливості проведення тесту на розпадання і розчинність; мікробіологічна чистота супозиторіїв).
7. Стабілізація ліпофільних основ і супозиторіїв, виготовлених на цих основах.
8. Росхідний коефіцієнт у матеріальному балансі отримання супозиторіїв і шляхи зниження витрат у їх виробництві.
9. Тара і упакування супозиторіїв, їх вплив на стабільність і споживчі властивості супозиторіїв.
10. Номенклатура лікарських препаратів у формі супозиторіїв на фармацевтичному ринку України.

### Самостійна аудиторна робота

1. Приготувати супозиторії за одним з нижче перерахованих прописів.
2. Скласти матеріальний баланс за основною і допоміжною сировиною.
3. Оцінити якість готового продукту за існуючою АНД.
4. Провести упакування і маркування готового продукту.

**Завдання №1. Приготування супозиторіїв ректальних з олією обліпихи. (Виробнича рецептура *Suppositoriae rectaliae cum Olei Hippophae*).**

*Супозиторії ректальні з олією обліпихи 0,5 № 20*

Робочий пропис:

Олія обліпихи        11,0 г  
Твердий жир        47,3 г  
Усього супозиторної маси    58,3 г

$K_p=1,100$  на стадії розливання

Опис. Тверді супозиторії торпедоподібної форми жовто-оранжевого кольору.

Застосування. Лікування тріщин та інших пошкоджень слизової оболонки прямої кишки.

Технологія. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини (відважування), приготування основи, змішування її з олією обліпихи, розлив супозиторної маси у відповідні гнізда, їх герметизація і пакування готової продукції.

Оскільки олія обліпихи є в'язкою рідиною, щоб уникнути додаткових витрат її слід відважувати в ємкості, де буде здійснюватися змішування з основою.

У фарфоровій (або емальваній) ємкості розплавляють твердий жир і переносять в ємкість з олією обліпихи, перемішують до отримання однорідної



маси, яку розливають у відповідні форми; супозиторії охолоджують, форми розкривають, застигли супозиторії витягують і поміщають у коробки по 10 шт.

Складають технологічну блок-схему виробництва цих супозиторіїв.

Контроль якості супозиторіїв здійснюють за такими показниками:

- опис;
- ідентифікація;
- середня маса;
- однорідність маси;
- розпадання або час повної деформації;
- мікробіологічна чистота;
- кількісний вміст (каротиноїди).

Термін та умови зберігання: 2 роки в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

## **Завдання №2. Приготування супозиторіїв ректальних з метилурацилом. (Виробнича рецептура *Suppositoriae rectaliae cum Methyluracili*).**

*Супозиторії ректальні з метилурацилом 0,5 № 30.*

Робочий пропис:

Метилурацилу           15,0 г  
Поліетиленоксиду-1500   72,9 г  
Поліетиленоксиду-400   8,1 г  
Усього супозиторної маси   96,0 г

Опис. Тверді супозиторії торпедоподібної форми білого кольору.

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

Стадія підготовки сировини включає відважування порошку метилурацилу, ПЕО-400 і 1500.

У лабораторному реакторі при температурі близько 60<sup>0</sup>С подрібнюють метилурацил у присутності рідкого ПЕО-400, переносять у реактор із розплавленою основою і ретельно гомогенізують до отримання однорідної густої маси, яку розливають при температурі 45-48<sup>0</sup>С у гнізда для виливання супозиторіїв. Супозиторії охолоджують протягом години, гнізда герметизують методом зварювання, розрізають по 5 шт. та упаковують у коробки.

Складають технологічну блок-схему виробництва цих супозиторіїв.

Контроль якості супозиторіїв здійснюють за такими показниками:

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

Термін та умови зберігання: 2 роки в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

## Лабораторна робота №12 (40)

**Тема:** Виробництво пластирів і трансдермальних терапевтичних систем.

**Актуальність:** Пластирі – це лікарська форма для зовнішнього застосування, що володіє здатністю після розм'якшення при температурі тіла прилипати до шкіри. Пластирі легко видаляються з шкіри, на залишаючи сліду. Це одна з готових лікарських форм, включених у всі фармакопеї світу. У даний час номенклатура пластирів і їх призначення надзвичайно різноманітні. Тому студентам необхідно володіти знаннями про особливості технології пластирів та нашкірних клеїв, умови їх зберігання, застосування та контролю якості.

### Навчальні цілі:

#### Знати:

- основні стадії приготування пластирів та нашкірних клеїв;
- класифікацію пластирів;
- будову і принцип дії клеєпромазувальної машини;
- номенклатуру пластирів та шкірних клеїв.

#### Вміти:

- раціонально підбирати технологічне обладнання і упаковку;
- правильно проводити розрахунки діючих та допоміжних речовин;
- складати технологічні й апаратурні схеми виробництва;
- проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

### Завдання для самостійної позааудиторної роботи

1. Склад і технологія основи для пластирів.
2. Шляхи покращення біодоступності лікарських речовин у формі пластирів та нашкірних клеїв.
3. Переваги та недоліки пластирів як лікарської форми.

### Контрольні питання

1. Визначення пластирів як лікарської форми.
2. Класифікація пластирів за медичним призначенням.
3. Технологія виробництва свинцевих та каучукових пластирів.
4. Особливості технології смоляно-воскових пластирів. Номенклатура.
5. Будова і принцип роботи клеєпромазувальної машини.
6. Характеристика рідких пластирів. Номенклатура і технологія виготовлення.
7. Призначення та особливості застосування нашкірних клеїв.
8. Контроль якості пластирів згідно ДФУ.

### Самостійна аудиторна робота

1. Опрацювати склад та технологію наступних пластирів: простий свинцевий пластир, мозольний пластир, лейкопластир, колодій.
2. Провести контроль якості вищезгаданих пластирів.

## **Завдання № 1. Приготування простого свинцевого пластиру (Emplastrum Plumbi simplex).**

### Склад:

Плюмбуму оксиду (свинцевого глету) 10,0 г  
Олії соняшникової 10,0 г  
Свинячого жиру очищеного 10,0 г  
Води очищеної достатня кількість.

Опис. Однорідна тверда маса сіруватого або жовтуватого кольору, при нагріванні стає в'язкою і липкою. Препарат не повинен бути жирним на дотик і мати згірклий запах.

Технологія приготування. У реактор поміщають розраховану кількість свинячого жиру і олії соняшникової і сплавляють. Свинцевий глет розтирають у дрібний порошок, просіюють через шовкове сито і змішують із двома частинами свіжоперевареної води очищеної. У розплавлену, але не перегріту суміш жирів додають суспензію плюмбуму оксиду у воді порціями без залишку при постійному перемішуванні і нагріванні. При цьому відбувається реакція омилення, у результаті якої утворюється жирна сіль свинцю (свинцеве мило).

Процес варіння необхідно проводити при температурі 100-110 °С протягом 2-3 год. У процесі варіння через кожні 5 хв у реакційну масу додають невеликими порціями гарячу воду, слідкуючи за тим, щоб вона повністю не википала. Масу постійно перемішують. У процесі варіння початковий червонуватий колір суміші поступово переходить у білувато-сірий, а під кінець варіння - у білуватий. Варіння пластиру вважається закінченим, якщо невелика проба, вилита в холодну воду, являє собою пластичну масу, яка при розминанні не мазка і не прилипає до пальців.

Готовий пластир звільняють від гліцерину багаторазовим розмішуванням маси в теплій воді за допомогою тістомісилки, що обігривається. Відмитий таким чином пластир знову переводять у реактор і нагрівають до 105-110 °С до повного видалення води. Проба висушеного свинцевого пластиру, взятого шпателем, повинна витягуватися в тонку прозору нитку. Погано висушений і недостатньо звільнений від гліцерину пластир при зберіганні стає твердим і ламким, гіркне і пліснявіє.

Контроль якості. У препараті не має бути пероксиду, плюмбуму карбонату і плюмбуму оксиду. Втрата в масі при висушуванні не повинна перевищувати 3 %.

Застосування. Застосовують як основу для приготування інших пластирів і зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях шкіри, фурункулах, карбункулах та ін.

## **Завдання № 2. Приготування мозольного пластиру (Emplastrum ad clavos).**

### Склад:

Кислоти саліцилової 20,0 частин  
Каніфолі 27,0 частин  
Парафіну 26,0 частин  
Петролатуму 27,0 частин.

Опис. Однорідна м'яка, липка, але не в'язка маса жовтого або темно-жовтого кольору. Температура плавлення не вище 60 °С. Розплавлений пластир має характерний запах каніфолі.

Технологія приготування. У реактор із паровою оболонкою і мішалкою поміщають відважену кількість каніфолі, парафіну та петролатуму і сплавляють. Сплав фільтрують у теплом вигляді через капронову сітку. У фільтраті розчиняють при перемішуванні кислоту саліцилову. Отриману однорідну масу розливають у форми по 3,0 г і охолоджують. Кожний шматочок пластиру загортають у парафінований папір та упаковують у картонні пенали.

Контроль якості проводять за якісними і кількісними реакціями на кислоту саліцилову (19—21 %), органолептичними показниками, температурою плавлення.

Застосування. Засіб для видалення мозолей (кератолітичний засіб).

### **ЗАВДАННЯ № 3. Приготування лейкопластиру (Leucoplastrum).**

Склад:

Каучуку натурального 25,7 частини

Каніфолі 20,35 частини

Цинку оксиду 32 частини

Ланоліну безводного 9,9 частини

Парафіну рідкого 11,3 частини

Неозону Д 0,75 частини.

Опис. Має вигляд смуг розміром 4×10 см і 6×10 см на штапельному полотні, покритих захисним шаром целофану.

Технологія приготування. Лейкопластирі одержують на основі каучуку простим тривалим змішуванням (протягом 6 год) окремо приготовлених:

- гумового клею (розчин у бензині каніфолі і каучуку);
- пасти протистарителів (гомогенізована суміш ланоліну з протистарителем);
- цинкової основи (гомогенізована суміш ланоліну, воску і цинку оксиду).

Виготовлена пластирна маса наноситься на рухому стрічку шифону за допомогою клеєпромазувальної (шпредінг) машини.

Контроль якості. У готовому пластирі визначають:

- рівномірність намазаного шару (на 1 м<sup>2</sup> пластиру має бути не менше 120 г лейкомаси);
- відривна клейкість — не менше 10 кПа;
- кислотне число — 32...37;
- кількість цинку оксиду — 29...34 %.

Застосування. Лейкопластир може служити основою для нанесення лікарських речовин. Таким, зокрема, є лейкопластир бактерицидний (Emplastrum adhaesivum bactericidum), що складається з марлевої прокладки, просоченої розчином антисептика, і має фіксуючу лейкопластирну стрічку.

### **Завдання № 4. Приготування рідкого пластиру – колодію (Collodium).**

Склад:

Колоксиліну 4,0 частини;

Спирту етилового 96 %-вого 20,0 частин;

Ефіру медичного 76,0 частин.

Опис. Являє собою безбарвну або забарвлену в жовтуватий колір, прозору або злегка опалесцентну сиропоподібну рідину із запахом ефіру. Містить 4 % колоксиліну.

Технологія приготування. У реактор відважують необхідну кількість спирту. Колоксилін обережно подрібнюють, тому що це вибухонебезпечна речовина (суміш моно- і динітроклітковини целюлози), відважують і поміщають у реактор, змочуючи його спиртом, додають залишок спирту і відмірену кількість ефіру. Залишають у добре закритому реакторі до повного розчинення колоксиліну. Оскільки колоксилін — вибухова речовина, тому його часто транспортують у вигляді безпечних водних драглів. При приготуванні пластиру воду з драглів витісняють етанолом, а утворений при цьому алкогель колоксиліну розчиняють в ефірі. Колодій випускається у флаконах по 5 і 15 мл.

Контроль якості. Контроль якості готової продукції проводять на чистоту. Для цього до 5 мл препарату додають 20 мл води, збовтують і відфільтровують від осаду, що утворився. Фільтрат повинен мати нейтральну реакцію. Сухого залишку повинно бути від 3,8 до 4,2 %.

Застосування. Застосовується для закріплення на шкірі хірургічних пов'язок і покриття невеликих ран.

### Лабораторна робота №13 (41)

**Тема:** Виробництво лікарських препаратів під тиском. Виробництво нано- і радіофармацевтичних препаратів

**Актуальність:** Останнім часом в усіх галузях виробництва застосовується принцип упаковки сумішей під тиском для розпилення рідин, порошків, пін, паст, кремів та ін. Значну частку серед них займають препарати санітарно-гігієнічного призначення: шампуні, засоби для знищення комах у побуті, репеленти, дезодоранти, косметичні засоби, ветеринарні препарати. Широка популярність застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у медичній практиці визначається насамперед їх високою терапевтичною ефективністю, зручністю застосування та економічністю. Тому важливим є вивчення їх номенклатури, способів виготовлення та методів стандартизації.

Сучасні нанотехнології створюють умови для розробки нових високоефективних лікарських препаратів для терапії різних захворювань. Існує необхідність поглибленого вивчення механізмів дії нових препаратів та їхнього побічного впливу, розробки фармацевтичних технологій отримання нових лікарських форм з контрольованою доставкою активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із метою успішного застосування в медичній практиці. Важливим напрямком розробки нанопрепаратів є утворення комплексу між відомими ліками і наночастинками, нанокапсулами, нанотрубками, дендриметрами, фулеренами, що сприятиме більш глибокому проникненню таких комплексних АФІ до патологічного процесу, сприяючи ефективному лікуванню захворювання.

**Навчальні цілі:**

**Знати:**

- основні підходи до виробництва аерозольних препаратів;
- класифікацію препаратів під тиском;

- будову і принцип дії аерозольних балонів;
- типи клапанно-розпилювальних систем;
- призначення і класифікацію пропелентів;
- номенклатуру аерозольних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва;
- сучасні системи нанодоставки ліків;
- типи наноматеріалів і їх характеристику;
- вітчизняні нормативні документи щодо лікарських засобів на основі наноматеріалів;
- особливості технології нанопрепаратів;
- визначення і класифікацію радіофармацевтичних препаратів;
- технологію отримання радіофармацевтичних препаратів, обладнання;
- показники якості, за якими контролюють нано- і радіофармацевтичні препарати.

#### **Вміти:**

- раціонально підбирати технологічне обладнання і упаковку;
- правильно проводити розрахунки діючих та допоміжних речовин;
- складати технологічні й апаратурні схеми виробництва;
- проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

#### **Завдання для самостійної позааудиторної роботи**

1. Використання аерозольних препаратів в побуті.
2. Проблема «озонових дир» в атмосфері.
3. Шляхи заміни озоноруйнівних пропелентів у технології аерозолів.

#### **Приклади розрахункових задач**

1. Визначте середню масу однієї дози, що видається аерозолем, якщо маса балона з розпилювачем складає 35,05 г, а після 15 натискань – 30,15 г. Поясніть причини, які під час натискання на шток дозуючого клапана, можуть не забезпечувати порційний викид вмісту балона.

2. При визначенні дисперсності частинок аерозолю їх розмір склав 280 мкм. До якого типу належить цей аерозольний препарат?

3. Складіть робочий пропис для отримання 600 упаковок препарату «Інгаліпт», якщо Квитр. на стадії приготування аерозольного концентрату і його фасування становить 1,025, а на стадії заповнення балонів пропелентом – 1,012 (склад препарату «Інгаліпт» наведено у практичній роботі, завдання № 2).

4. Апаратник приготував концентрат препарату «Каметон», зробив розлив в аерозольні балони, вставив клапан, завальцював, наповнив балони пропелентом і направив упаковки на ділянку маркування й упакування. Чи порушив регламент виробництва пакувальник?

#### **Контрольні питання**

1. Визначення аерозолів як фармацевтичних препаратів.
2. Класифікація препаратів під тиском.
4. Переваги і недоліки аерозолів.
5. Пропеленти, які використовуються у виробництві аерозолів. Вимоги, що висуваються до них.
6. Класифікація пропелентів.
7. Характеристика аерозольних балонів, що використовуються в медичній

практиці.

8. Будова аерозольного клапана і принцип його роботи.
9. Типи клапанно-розпилювальних систем.
10. Технологія приготування препаратів під тиском
11. Контроль якості аерозолів згідно ДФУ.
12. Нанотехнологія у сфері створення лікарських препаратів.
13. Сучасні системи нанодоставки ліків.
14. Типи наноматеріалів та їх характеристика.
15. Механо-хімічні способи отримання нанопорошків.
16. Нанокapsули. Характеристика. Методи отримання.
17. Ліпосоми. Загальна характеристика. Допоміжні речовини, що використовуються при їх отриманні.
18. Визначення радіофармацевтичних препаратів, їх класифікація.
19. Поняття про радіонуклід (ізопад).
20. Радіонуклідна діагностика.
- Вимоги до лікувальних радіофармацевтичних препаратів.
21. Технологія отримання радіофармацевтичних препаратів. Обладнання, що використовується.
22. Контроль якості нано- і радіофармацевтичних препаратів.

#### **Самостійна аудиторна робота**

1. Приготування препарату «Каметон» (Aerosolum “Camethonum”).
2. Приготування препарату «Інгаліпт» (Aerosolum “Inhalypum”).
3. Приготування препарату «Камфомен» (Aerosolum “Camphomenum”).
4. Ознайомитися з будовою і принципом дії дозувальних і недозувальних аерозольних клапанів.
5. Вивчити технологічні характеристики клапанно-розпилювальних систем різних виробників.

#### **Завдання 1. Приготування препарату «Каметон» (AEROSOLUM “CAMETHONUM”)**

Склад на 1 балон:

Хлорбутанолу гідрату для інгаляцій	10,0 г
Фреону-12	20,0 г

Технологія. Виробництво препаратів в аерозольній упаковці містить у собі наступні технологічні стадії:

- підготовка виробництва,
- підготовка аерозольних балонів,
- приготування концентрату,
- фасовка, закупорка і наповнення балонів пропелентом,
- перевірка аерозольних упаковок на герметичність і міцність,- нанесення напису на аерозольні балони,
- упакування готової продукції.

Миття і сушіння балонів проводять за допомогою напівавтомату для миття і сушіння флаконів при температурі води очищеної 40-45 °С. Сушіння здійснюють шляхом обдування аерозольних балонів стисненим повітрям.

Приготування концентрату для даного препарату полягає в очищенні готового розчину хлорбутанолу гідрату для інгаляцій шляхом фільтрування.

Концентрат розфасовують на напівавтоматичній установці «Мікромат Р-2015» по 10 мл у скляні балони з полімерним покриттям ємністю 40 мл, вставляють клапан безперервної дії, герметично закупорюють за допомогою цангового обтиску клапана. В закупорений і охолоджений балон через шток клапана вводять пропеллент під тиском 7-8 атм.

Контроль якості. Балони піддають перевірці на герметичність і міцність. Для цього наповнені пропеллентом балони набирають у касети, встановлюють їх у ванну з водою, нагрітою до  $50^{\circ}\pm 5$  С таким чином, щоб над штоком клапана був шар води не менше 1 см. Перевірку проводять протягом 30 хв. Упаковки, з яких виділяються пухирці газу реєструються. Потім касети вивантажують з ванни, негерметичні й упаковки, що розірвалися, направляють у відвал.

Перед маркуванням аерозольні упаковки знежирюють за допомогою миючих засобів і сушать. Потім направляють на друк. Напис наносять на спеціальній друкуючій машині методом шовкотрафаретного друку білою фарбою, яка швидко сохне.

Потім на клапан аерозольної упаковки надягають розпилювач із запобіжним ковпачком. Кожну упаковку разом з інструкцією з застосування вкладають у картонний пенал.

### **Завдання № 2. Вивчення будови і принципу дії дозувальних і недозувальних аерозольних клапанів.**

Проведіть детальне вивчення складників аерозольних клапанно-розпилювальних систем, визначте принципову відмінність у будові клапана дозувальної дії. Проведіть ручне збирання аерозольних клапанів.

### **Завдання № 3. Вивчення технологічних характеристик клапанно-розпилювальних систем різних виробників.**

Оцініть роботу клапанно-розпилювальної системи за такими показниками: середня маса однієї дози, розмір частинок аерозолі, кут розпилювання за статичним відбитком факела.

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

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

$$m_{cp} = \frac{m_1 - m_2}{n},$$

де n – число натискань.

Відхилення в дозі допускається не більше  $\pm 20\%$ , якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

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

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



розчину.

Розмір частинок визначають за допомогою мікроскопа, в окуляр якого вставляють спеціальну сітку з поділкою 20 мкм при збільшенні (10×8). Визначення проводять у 25 полях зору. Розмір частинок визначають уздовж її найбільш довгої осі.

***Визначення якості розпилювання за статичними відбитками факелів (кута розпилювання)***

Звичайно статичний відбиток має три зони:

$s_1$  – площу внутрішньої щільної ділянки, що складається з крупних аерозольних частинок;

$s_2$  – корисну або робочу площу, що складається з дрібного туману аерозольних частинок;

$s_3$  – площу зовнішньої зони розкидання частинок.

На екран кріпиться фільтрувальний папір, на який наносять статичний відбиток випробовуваного розчину. Балон розміщується на столі на відстані 15-20 см від краю розпилювальної насадки до аркуша паперу. Статичний відбиток наноситься шляхом двократного натиснення на розпилювач, контури зон отриманих відбитків обводяться олівцем і вимірюються. Для визначення кута розпилювання за статичними відбитками факелів вимірюють діаметр корисної або робочої зони –  $d_p$  і відстань від розпилювача до екрану –  $l$ .

Кут  $\alpha$ , який утворюється двома променями, що виходять з отвору розпилювача і закінчуються на зовнішній зоні статичного відбитку, визначається за формулою:

$$\tan \alpha = \frac{d-d_p}{l}$$

При якісному розпилюванні препарату статичний відбиток має найменший

діаметр щільної ділянки, найбільшу площу робочої зони і найменше розкидання в зовнішній зоні.

**Завдання № 4.** Замалювати схеми будови ліпосом.

**Завдання № 5.** Дати визначення:

- наносуспензії;
- ліпосоми;
- змішані міцели;
- кристалічні структури (ліотропи);
- мікроемульсії;
- наноемульсії;
- нанокапсули, сурфактанти;
- полімерні наночастинки;
- тверді ліпідні наночастинки (solid lipidnanoparticles, SLNs);
- наноліпідні носії (nanostructured lipid carriers, NLCs).

**Завдання 6.** Описати технологічний процес отримання ліпосом різними методами.

**Завдання 7.** Розчин натрію фосфату міченого фосфором-32 для ін'єкцій (37-1110 МБк) – описати радіофармацевтичний препарат.

**Завдання 8.** Технологічна схема виробництва радіофармацевтичного препарату.

## Завдання на ПМКР (42)

### Перелік теоретичних питань

1. Методи часткової і повної рекуперації спирту.
2. Ректифікація спирту. Обладнання, що при цьому використовується.
3. Методи визначення концентрації спирту в спирто-водних розчинах і фармацевтичних препаратах.
4. Основні закони процесу екстрагування. Статичні і динамічні методи екстрагування лікарської рослинної сировини.
5. Молекулярна, конвективна і вільна дифузія. Масопереміщення. Інтенсифікація процесів екстрагування.
6. Настойки як ЛФ. Способи одержання настоек. Стандартизація.
7. Екстракти як ЛФ. Характеристика і класифікація.
8. Способи одержання витяжок при виробництві рідких екстрактів. Блок-схема виробництва.
9. Способи одержання витяжок при виробництві густих та сухих екстрактів.
10. Технологічні стадії при виробництві густих та сухих екстрактів. Блок-схема виробництва, обладнання.
11. Стандартизація рідких, густих і сухих екстрактів.
12. Максимально очищені препарати із рослинної сировини. Класифікація і способи одержання.
13. Біогенні стимулятори. Продуценти біогенних стимуляторів. Біостимулятори рослинних тканин.
14. Технологія мазей на фармацевтичних підприємствах.
15. Класифікація допоміжних речовин, які застосовують у виробництві м'яких лікарських форм.
16. Будова і призначення обладнання на всіх технологічних стадіях виробництва мазей. Блок-схема виробництва мазей.
17. Фактори, що впливають на біологічну доступність лікарських речовин з м'яких лікарських форм.
18. Стандартизація мазей. Контроль якості згідно ДФУ.
19. Ректальні та вагінальні ЛФ промислового виробництва.
20. Характеристика ліпофільних та гідрофільних супозиторних основ. Вимоги до супозиторних основ.
21. Технологічні стадії виготовлення супозиторіїв. Блок-схема технологічного процесу виготовлення супозиторіїв.
22. Технологічне обладнання для виготовлення супозиторіїв у промислових умовах. Схема будови автоматичної лінії "Sarong 200 S".
23. Стандартизація супозиторіїв згідно вимог ДФУ.
24. Пластери як ЛФ. Класифікація пластирів.
25. Технологія виробництва свинцевих, каучукових, смоляно-воскових пластирів.
26. Будова і принцип роботи клеєпромазувальної машини.
27. Характеристика рідких пластирів. Номенклатура і технологія виготовлення.
28. Контроль якості пластирів згідно ДФУ.
29. Характеристика та класифікація ЛФ, що знаходяться під тиском.

30. Види і типи упаковки для виробництва фармацевтичних аерозолей, її основні елементи. Характеристика аерозольних балонів. Типи клапанно-розпилювальних систем.

31. Пропеленти, їх призначення. Класифікація.

32. Блок-схема виробництва лікарських способів в аерозольних упаковках. Контроль якості згідно ДФУ.

33. Промислові способи одержання ферментних препаратів.

34. Досягнення в галузі створення нових лікарських препаратів. Технологічні системи з направленою доставкою та вивільненням лікарських речовин.

### **Перелік приладів**

1. Прилади для визначення концентрації етанолу
2. Мацераційний бак з циркуляцією екстрагенту
3. Перколятори-екстрактори
4. Циркуляційний вакуум-випарний апарат фірми «Сімакс»
5. Циркуляційний апарат типу Сосклета
6. Дискава мішалка
7. Турбінний розпилювач для одержання емульсій
8. Рідинний свисток
9. Магніострикційний випромінювач
10. Електропанель для плавлення мазевих основ
11. Змішувач «Юнітрон»
12. Шнекова машина для фасування мазей
13. Тубонаповнювальна машина «TF-51»
14. Фільтр ХНІХФІ
15. Автоматична лінія «Sarong 200 S» для виливання супозиторіїв
16. Клеєпромазочна машина
17. Нутч-фільтри (відкритий і закритий)
18. Вакуум-сушильна шафа

### **Перелік задач**

1. Вихід готового продукту при виробництві свинцевого пластиря становить 98,3%. Складіть рівняння матеріального балансу, знайдіть розхідний коефіцієнт і норму втрат на виготовлення 56 кг свинцевого пластиря.

2. Скільки сировини і екстрагенту необхідно для приготування 150 мл настоянки беладонни, методом реперколяції з відповідним коефіцієнтом спиртопоглинання 1,4.

3. Скільки сировини і екстрагенту необхідно для приготування 250 мл настоянки листя евкаліпту методом реперколяції з відповідним коефіцієнтом спиртопоглинання 1,8.

4. Розрахуйте швидкість перколяції в краплях за хвилину, якщо діаметр перколятора 6 см, висота шару рослинного матеріалу 12 см, а кількість крапель в одному мл настоянки становить 50.

5. Визначити кількість сировини необхідних для отримання 150 л рідкого екстракту глоду методом перколяції. Розрахувати кількість першого і другого відпусків.

6. Замалювати схему реперколяції з поділом сировини на нерівні частини за фармакопесєю США. Вказати кількість сировини в кожному з перколяторів і кількість готової продукції, отриманої з кожного з них на виготовлення 320 кг рідкого екстракту.

7. Замалювати схему реперколяції з поділом сировини на рівні частини з закінченим циклом (в батареї з трьох перколяторів), вказати кількості готової продукції, отримані з кожного перколятора на виготовлення 180 кг рідкого рослинного екстракту.

8. Складіть матеріальний баланс, визначте вихід, матеріальні втрати і видатковий коефіцієнт на стадіях змішування основи з ЛР, гомогенізації і по готовому продукту при одержанні 600 г цинкової мазі, знаючи що на стадії змішування вазеліну з цинку оксидом матеріальна втрата продукту складала 25 г, а на стадії гомогенізації 15.

9. При виробництві мазі борної 10% отримано 48,0 кг готового продукту, а кількість вихідних матеріалів складала 50 кг. Скласти робочий пропис з урахуванням видаткових норм для отримання 100 кг мазі.

10. Складіть робочий пропис і розрахуйте матеріальний баланс на виробництво 200 туб по 15 г очної мазі «Тетрацикліну» 3 %; носій – основа для очних мазей (ланолін безводний і вазелін 4:6);  $K_{\text{витр.}} = 1,05$ .

11. Визначте середню масу однієї дози, що видається аерозолем, якщо маса балону з розпилювачем складає 35,05, а після 15 натискань – 30,15 г.

12. Завдання:

- Складіть рівняння матеріального балансу.
- Розрахуйте вихід ( $\eta$ ) і втрати ( $\epsilon$ ) на виробництво саліцилово-цинкової пасти.
- Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

12.1. На фармацевтичному підприємстві виготовляють саліцилово-цинкову пасту (Лассара) у кількості 1000 пакувань. Відомо, що одне пакування містить 1 тубу,  $K_{\text{витр.}} = 1,02$ , склад на 1 тубу, г:

<i>Саліцилової кислоти</i>	0,5
<i>Цинку оксиду</i>	6,25
<i>Крохмалю картопляного</i>	6,25
<i>Парафіну білого</i>	12,0
<i>Маса вмісту туби</i>	25,0

12.2. На фармацевтичному підприємстві виготовляють супозиторії «Анузол» у кількості 5000 пакувань. Відомо, що в одному пакуванні є 10 супозиторіїв,  $K_{\text{витр.}} = 1,120$ , склад на 1 супозиторій, г:

<i>Ксероформу</i>	0,1
<i>Екстракту беладони густого</i>	0,02
<i>Цинку сульфату</i>	0,05
<i>Гліцерину</i>	0,12
<i>Твердого жиру</i>	2,71
<i>Середня маса</i>	3,0

### Список рекомендованої літератури

1. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с., Т. 2. 724 с., Т. 3. 732 с.

#### Додаткова література

1. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. 2-е вид., перероб. і допов. Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с., Ч. 2. 638 с.

2. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. Для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; За ред. В. І. Чуєшова. Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. 720 с.

3. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навч. посіб. / за ред. проф. Д. І. Дмитрієвського. Вінниця : Нова книга, 2008. 280 с.

4. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / За ред. І.М. Перцева. Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 728 с.

5. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ.фармац. навч. закл. / авт.: О.А.Рубан, І.М.Перцев, С.А.Куцеко, Ю.С.Маслій; за ред. І.М.Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.