

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЗАВОДСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**



**ПРАКТИКУМ
ПО ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»**

Харьков 2014

УДК: 615.014:615.45(072)

Рекомендовано министерством образования и науки Украины как учебное пособие для студентов высших учебных заведений

письмо № 1/11-7209 от 02.08.10

Рецензенты: доктор фармац. наук, профессор Н.А. Казаринов, доктор фармац. наук, профессор Ю.М. Краснопольский, доктор фармац. наук, профессор А.В. Кабачная

ПРАКТИКУМ ПО ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» / Под ред. Рубан Е.А. – Х.: НФаУ, 2014. – 389 с.

Практикум по промышленной технологии лекарственных средств предназначен для студентов фармацевтических высших учебных заведений и факультетов с целью усвоения студентами теоретического материала и приобретения практических умений и навыков, необходимых для последующей профессиональной деятельности. Для контроля уровня усвоения материала в практикуме приведены ситуационные и расчетные задачи.

ВСТУПЛЕНИЕ

Главной задачей фармацевтической промышленности Украины является выпуск лекарственных средств отечественного производства. Решение этой задачи непосредственно связано с созданием новых технологий, оснащением их современным оборудованием, обеспечением предприятий высококвалифицированными кадрами.

Целью изучения дисциплины «Промышленная технология лекарственных средств» является формирование у студентов теоретических знаний и практических навыков подготовки, обработки, производства, транспортировки, хранения исходных материалов, полупродуктов, готовых продуктов и контроля их качества. Детальное и обстоятельное ознакомление с теоретическими и практическими вопросами производства фармацевтических препаратов дает возможность более полно усвоить изучаемый материал, реализовать научно-творческий потенциал студентов и обогатить их знаниями, которые будут непосредственно использованы в практической деятельности.

Дисциплина «Промышленная технология лекарственных средств» связана с другими дисциплинами, такими как органическая химия, фармацевтическая химия, аналитическая химия, фармакогнозия, биохимия, фармакология, клиническая фармация, аптечная технология лекарств, микробиология.

В отличие от учебной литературы по технологии лекарств, которая издавалась ранее, в предлагаемом издании авторы руководствовались Программой по промышленной технологии лекарственных средств (ПТЛС) для специальности «Фармация». Согласно учебному плану изучения ПТЛС организация учебного процесса осуществляется сегодня по кредитно-модульной системе в соответствии с требованиями Болонского процесса.

В практикуме даны краткие сведения об организации промышленного производства всех групп лекарственных препаратов, рассмотрено специальное оборудование для проведения технологических процессов. В нем нашли отображение современные методы, внедряемые на передовых фармацевтических предприятиях, – соблюдение основных принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP). Поэтому в ряде тем практикума, вместе с традиционными подходами к производству фармацевтической продукции, которые еще имеют место на предприятиях, изложены современные подходы, предусмотренные международными стандартами.

В предложенном издании материалы лабораторных занятий, с целью приближения их к промышленному производству, изложены по схеме технологического регламента (производственные рецептуры, технологические инструкции), и имеют такие разделы: информационный материал, спецификации на исходное сырье, краткое описание технологии получения готовой продукции с технологической схемой производства препарата и аппаратным оснащением на каждой стадии и операции, его применение и условия хранения.

Беря во внимание закономерную связь науки и производства, считаем необходимым углублять и расширять самостоятельную работу студентов. Поэтому во время составления практикума лабораторные работы подбирались таким образом, чтобы на базе полученной студентами теоретической подготовки развивались навыки самостоятельной работы, умения выбора заводского оборудования.

Цель лабораторных занятий: научить студентов решать вопрос выбора рациональной технологии, проводить технологический процесс в оптимальных условиях, фармакотехнологические исследования – в соответствии с требованиями ДФУ, ЕФ, «Настанов з виробництва і контролю якості ліків» и другой НД.

Каждая тема практикума содержит вопросы для самоподготовки, информационный материал, знакомство с которыми облегчает практическую работу студента.

Основное место в практикуме отведено выполнению практической части, где предлагается приготовить определенный лекарственный препарат и оценить его качество в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины. Для обеспечения этой работы технологические блок-схемы производства лекарственных препаратов разных групп и основные фармакопейные методики испытаний вынесены в дополнения.

Для успешного усвоения материала после каждой темы приведены контрольные вопросы и тесты, которые будут содействовать развитию у студентов умения обобщать и конкретизировать приобретенные знания и умения и ориентироваться в полученной информации.

Во время написания практикума авторы использовали собственный многолетний опыт, информацию отечественных и зарубежных ВУЗов, Государственной фармакопеи Украины, Европейской фармакопеи, «Настанов з виробництва та контролю якості ліків», современных технологий и оборудования, согласно международным стандартам GMP.

Все замечания и пожелания относительно структуры и содержания практикума будут приняты авторами с благодарностью и учтены в последующей работе.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ ДИСЦИПЛИНЫ «ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Модуль 1. Нормативно-техническая документация в производстве лекарственных препаратов. Производство экстракционных препаратов. Производство инъекционных и инфузионных растворов, глазных лекарственных препаратов. Лекарственные препараты, находящиеся под давлением.

Смысловой модуль 1. Нормативно-техническая документация и производство фармацевтических препаратов согласно GMP. Материальный баланс на стадиях технологического процесса. Производство экстракционных препаратов – настоек, экстрактов и максимальноочищенных субстанций. Спиртометрия. Комплексная переработка растительного сырья.

Тема 1. Нормативная документация. Материальный баланс. Валидация производства

Основная деятельность МОЗ Украины и Государственного фармакологического центра. Нормативные документы в Украине. Основные принципы системы регистрации. Материальный баланс. Регистрационное досье. Протоколы производства, валидационные бланки и карты. Фармацевтическая разработка.

Тема 2. Производство настоек

Теоретические основы экстрагирования. Интенсификация процесса экстрагирования. Стадии экстрагирования и их характеристика. Факторы, которые влияют на полноту и скорость экстрагирования. Требования к экстрагентам. Настойки и способы их приготовления. Классификация и контроль качества. Технологическая блок-схема производства, оборудование.

Тема 3. Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола

Методы производства этанола (из сырья, которое содержит крахмал, углеводы, синтетический метод). Способы получения абсолютного этанола. Основные химические и физико-химические свойства спирта этилового. Определение концентрации, разведение и учет использования спирта этилового. Рекуперация и ректификация этанола.

Тема 4. Экстракты. Производство жидких экстрактов

Характеристика и классификация экстрактов. Производство жидких экстрактов. Стадии производства, оборудование. Реперколяция и ее преимущества. Способы интенсификации получения вытяжек из растительного сырья.

Тема 5. Производство густых и сухих экстрактов.

Производство густых экстрактов. Теоретические основы процесса выпаривания, оборудование и принцип его работы. Производство сухих экстрактов. Теоретические основы процесса сушки; используемое оборудование. Технологические схемы производства экстрактов. Стандартизация экстрактов, упаковка и условия хранения. Контроль качества согласно ДФУ.

Смысловой модуль 2. Состав ампульного стекла. Инъекционные растворы. Приготовление инфузионных растворов. Лекарственные препараты для применения в офтальмологии. Лекарственные препараты, находящиеся под давлением

Тема 6. Состав ампульного стекла, определение его качества. Подготовка ампул к наполнению. Требования GMP к производству препаратов для парентерального применения

Характеристика инъекционных растворов в ампулах, требования ГФУ к ним. Стекло для изготовления ампул и флаконов, его классы и мар-

ки. Основные требования и показатели качества. Подготовка стеклодрота, методы мойки ампул, исследования стойкости ампул.

Тема 7. Приготовление растворов для инъекций, которые не требуют стабилизации

Вода для инъекций, требования, оборудование, контроль. Основные принципы надлежащей производственной практики лекарственных средств (GMP), требования к производству стерильной продукции. Классификация чистых помещений, классы чистоты. Методы изготовления инъекционных растворов и способы наполнения ампул. Современные методы запайки ампул и определение их герметичности. Стерилизация инъекционных растворов, контроль стерильности. Контроль качества инъекционных растворов, блок-схема производства.

Тема 8. Приготовление растворов для инъекций со стабилизаторами

Понятие стабильности лекарственных препаратов. Методы стабилизации инъекционных растворов. Лекарственные вещества, растворы которых требуют стабилизации. Виды стабилизаторов.

Тема 9. Производство растворов для инъекций, которые получают без тепловой стерилизации (асептически). Масляные растворы

Понятие «асептика». Создание асептических условий на производстве. Номенклатура и особенности производства ампулированных растворов для инъекций, которые содержат термолабильные вещества. Неводные растворители и соразтворители, используемые для приготовления инъекционных растворов. Особенности приготовления масляных растворов для инъекций.

Тема 10. Производство инфузионных лекарственных препаратов

Характеристика инфузионных растворов, использование. Классификация и требования к инфузионным растворам. Классификация и произ-

водство эмульсий для парентерального применения. Состав. Механизм действия. Основные представители.

Перспективы развития инфузионных растворов, ассортимент отечественных и зарубежных лекарственных препаратов.

Тема 11. Производство офтальмологических лекарственных препаратов

Структура глазных лекарственных форм. Физико-химические и биологические особенности создания и пролонгации. Основные характеристики фармацевтических препаратов для офтальмологии. Методы изготовления, оборудование. Контроль качества, блок-схемы производства инфузионных растворов и офтальмологических препаратов.

Тема 12. Фармацевтические препараты, находящиеся под давлением

Классификация аэрозолей, преимущества и недостатки. Основные компоненты аэрозольных упаковок, типы клапанно-распылительной системы, классификация пропеллентов. Производство аэрозолей, оборудования, контроль качества согласно ДФУ.

Модуль 2. Производство твердых и мягких лекарственных средств. Промышленное производство пластырей медицинских

Смысловой модуль 3. Физико-химические и фармако-технологические свойства порошков, гранул. Изготовление таблеток методом прямого прессования и с предварительной грануляцией. Промышленное производство таблеток, каплет, пеллет, таблеток, покрытых оболочкой. Производство медицинских капсул. Технологические аспекты изготовления капсул и таблеток с модифицированным высвобождением действующих веществ.

Тема 13. Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств сыпучих материалов в производстве таблеток

Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств порошков и гранулятов, их влияние на процесс таблетирования и качество полученных таблеток.

Тема 14. Изготовление таблеток методом прямого прессования

Таблетки как лекарственная форма, их преимущества и недостатки. Характеристика метода прямого прессования, технологическая схема производства.

Тема 15. Получение таблеток с использованием грануляции

Промышленное производство таблеток с использованием предварительной грануляции. Методы грануляции. Вспомогательные вещества в производстве таблеток. Технологическая схема производства, оборудования.

Тема 16. Покрытие таблеток оболочками – пленочными, дражированными и прессованными

Покрытие таблеток оболочкой. Виды покрытий и способы нанесения. Напрессованные, дражированные и пленочные оболочки. Изготовление таблеток пролонгированного действия, вспомогательные вещества. Блок-схема производства таблеток, покрытых оболочкой, оборудование. Изготовление драже и гранул, используемое оборудование.

Тема 17. Контроль качества таблетированных препаратов

Показатели качества таблетированных препаратов, их определения и нормирование согласно ДФУ. Приборы и оборудование для определения качества таблеток. Факторы, которые влияют на качество готовой продукции.

Тема 18. Капсулы. Производство. Контроль качества

Определение капсул как ГЛФ, требования ГФУ к капсулам. Виды капсул и их назначение. Вспомогательные вещества в производстве капсул. Способы производства мягких и твердых желатиновых капсул, наполнение их лекарственными веществами. Контроль качества согласно

ГФУ. Тубатины. Спансулы. Ректальные желатиновые капсулы. Технологические аспекты изготовления капсул с модифицированным высвобождением действующих веществ.

Смысловой модуль 4. Производство мягких лекарственных средств. Мази. Гели. Линименты. Структурно-механические (реологические) характеристики мазей. Промышленное производство суппозитория. Производство медицинских пластырей

Тема 19. Производство мягких лекарственных средств. Мази. Гели. Линименты

Мази, пасты, гели, линименты как лекарственные формы. Требования к мазям, классификация основ и общие требования к ним. Вспомогательные вещества в производстве мягких лекарственных форм. Структурно-механические (реологические) характеристики мазей. Оценка качества, упаковки и маркировки. Преимущества и недостатки гелей. Блок-схемы производства мягких лекарственных форм, оборудование. Контроль качества согласно ГФУ.

Тема 20. Промышленное производство суппозитория

Суппозитории, виды и требования к ним. Характеристика основ и вспомогательных веществ. Способы изготовления. Блок-схема производства, оборудование. Контроль качества согласно ГФУ.

Тема 21. Промышленное производство пластырей медицинских

Медицинские пластыри как лекарственная форма. Классификация пластырей. Используемые вспомогательные вещества при производстве пластырей. Оборудование для производства. Контроль качества.

Тема 22. Современные аспекты производства лекарств

Проблемы усовершенствования лекарств и новые фармацевтические технологии. Терапевтические системы и перспективы их развития. Использование нанотехнологий в производстве лекарственных препаратов.

Модуль 1. Нормативная документация. Производство экстракционных препаратов. Производство инъекционных и инфузионных растворов, глазных лекарственных препаратов. Лекарственные препараты, находящиеся под давлением.

Смысловой модуль 1. Нормативная документация и производство фармацевтических препаратов согласно GMP. Материальный баланс на стадиях технологического процесса. Производство экстракционных препаратов – настоек, экстрактов и максимально очищенных субстанций. Спиртометрия. Комплексная переработка растительного сырья.

Лабораторное занятие №1

📖 Тема: *Нормативно-техническая документация. Материальный баланс. Валидация производства*

Цель: *Изучить нормативно-техническую документацию, которая используется при производстве фармацевтических препаратов и ее структуру, порядок регистрации, ознакомиться с основной терминологией, а также валидацией процесса производства. Научиться составлять материальный баланс и технологическую схему производства фармацевтических препаратов.*

Вопросы для самоподготовки

1. Перечислите основные положения GMP как основы производства фармацевтических препаратов.
2. Определите фармацевтическую технологию как науку.
3. Как нормируется качество фармацевтических препаратов?
4. Что такое фармацевтическая несовместимость?

Информационный материал

Согласно Закону Украины "О лекарственных средствах" ст.4: Управление в сфере создания, производства, контроля качества, реализации лекарственных средств осуществляет Министерство здравоохранения Украины (МЗ) и специально уполномоченные им государственные органы. Согласно Постановлению Кабинета министров Украины (КМУ) от 26 мая 2005г. N 376 (утверждение Порядка государственной регистрации (перерегистрации) ЛС) - порядок и срок проведения экспертизы регистрационных материалов, доклинического изучения и клинического испытания лекарственных средств, а также других указанных материалов, порядок адаптации к стандартам Европейского Союза определяет МЗ.

Как показывает опыт высокоразвитых стран, успехи фармацевтической промышленности в разработке и введении в практику новых эффективных препаратов, расширение их сбыта во многом связаны с соблюдением требований, сформулированных в кодексах международно признанных правил.

Фармацевтические препараты, разработанные и поставляемые потребителю без соблюдения этих правил, не могут быть зарегистрированы в странах, рынки которых наиболее перспективны для производителей.

Фармацевтические препараты - специфический продукт производства, качество которого потребитель не может оценить самостоятельно, поэтому гарантия качества, эффективности и безопасности препаратов является одной из основных задач государства в охране здоровья населения.

Нормы GMP введены в связи с развитием фармацевтической отрасли в мире и необходимостью строгого контроля в области производства фармацевтической продукции. В результате развития концепции GMP в мировой практике сформировался тезис: качество не может быть добавлено в фармацевтический препарат путем испытаний, оно должно быть заложено в процесс производства.

Стандарты GMP систематизируют всю работу по обеспечению качества фармацевтических препаратов, при этом должное внимание уделяется документальному оформлению контроля за всеми процессами: от качества сырья до готовой продукции. GMP - это перечень требований, предъявляемых предприятию-производителю по обучению и квалификации персонала, оборудования, производственных помещений, качества ингредиентов, хранения и транспортировки продукции. Важнейшие элементы GMP:

- соответствие технологической и контрольной документации предприятия регистрационному досье на соответствующий препарат;
- строгий контроль за соблюдением правил производства фармацевтических препаратов;
- обеспечение населения эффективными и гарантированно качественными фармацевтическими препаратами;
- поддержание здоровья населения страны и национальной безопасности.

Внедрение международных стандартов GMP - сложный, трудоемкий, дорогостоящий, и в то же время необходимый для фарминдустрии Украины процесс.

Стратегической задачей Министерства здравоохранения Украины и уполномоченного регуляторного органа - Государственного фармакологического центра (ГФЦ) - является гармонизация нормативной базы в области разработки, исследований и регистрации фармацевтических препаратов в соответствии с международными нормами, которые должны обеспечить отечественным фармацевтическим производителям, работающим согласно требованиям GMP, высокое качество препаратов, а также возможность выхода на зарубежные рынки.

Основная терминология в области производства фармацевтических препаратов

Отходы - модифицированный или некондиционный остаток исходного сырья, материалов или полуфабрикатов, который без соответствующей переработки не может использоваться для производства готового продукта.

Отходы, которые могут быть использованы повторно для приготовления готового продукта, называют *обратимыми отходами*.

Если отходы производства имеют потребительскую ценность и могут быть в дальнейшем переработаны, их называют *побочными продуктами*.

Отходы производства, не имеющие потребительской ценности, называются отбросами. В процессе современного производства все отходы желательно превращать в побочные продукты, а количество отбросов сокращать до минимума.

В процессе производства всегда имеют место **материальные потери**, возникающие вследствие распыления, испарения, прилипания материала к стенкам аппаратуры. Вышеупомянутые понятия связаны с переработкой фармацевтического сырья и используются при составлении материального баланса.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) (лекарственное вещество, действующее вещество, лекарственная субстанция) – любое вещество (или смесь веществ), которое разрешено к медицинскому применению с целью изготовления лекарственных препаратов, владеющее свойственным ей терапевтическим, профилактическим или содействующим диагностике действием.

Готовый продукт - конечный продукт технологического процесса, прошедший одну или несколько стадий обработки.

Вспомогательное вещество - компоненты фармацевтических препаратов, имеющие в идеальном случае относительную фармакологическую и химическую индифферентность и используемые для производства фармацевтических препаратов.

Стандартный препарат - препарат с точно определенными биологическими, фармакотерапевтическими и токсическими свойствами, который используется для определения свойств других препаратов в сравнении с ним.

Ингредиент - действующее или вспомогательное вещество, которое входит в состав фармацевтического препарата.

Лекарственная форма - в процессе производства фармацевтических препаратов промежуточное состояние действующих и вспомогательных веществ, обеспечивающее оптимальный (с точки зрения фармакокинетики) терапевтический эффект при минимальном побочном действии и удобство во время их применения и хранения.

Методики (стандартные рабочие методики) - письменные инструкции для выполнения отдельных операций. Например: эксплуатация оборудования, мойка оборудования, отбор проб, контроль показателей полупродукта и др.

Нормы расходов - максимально доступные количества исходного сырья, полупродуктов, промежуточной продукции, необходимые для изготовления указанного количества готовой продукции, которые отображены в технологической документации.

Промежуточная продукция - частично обработанная продукция, которая должна пройти определенные стадии производственного процесса, перед фасовкой ее как продукта. Если она используется как готовый продукт, то на нее должна быть спецификация.

Протокол - документальное отображение каждой серии продукции, контроля ее качества, недостатков и преимуществ.

Сертификат - письменное свидетельство (гарантия) того, что качество препарата (эффективность, безопасность) соответствует требованиям спецификации, а производственный процесс - правилам надлежащей производственной практики (GMP).

Серия - определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергающихся обработке в одном или ряде последовательных технологических процессов.

Спецификация - перечень физических, химических, биологических и микробиологических испытаний и критериев приемлемости, с помощью которых определяют, что фармацевтический препарат имеет необходимое качество.

Технологическая стадия - совокупность операций, выполнение которых обеспечивает получение промежуточного продукта, который можно определить количественно и охарактеризовать качественно. Каждая стадия состоит из ряда технологических операций.

Технологическая операция - часть стадии технологического процесса, которая касается выполнения определенного вида работ и / или обслуживания отдельных видов оборудования.

Промышленное производство фармацевтических препаратов регламентируется соответствующей нормативной документацией (НД), утвержденной в установленном порядке.

В Украине существуют единые требования к содержанию, порядку разработки, согласованию и утверждению НД химико-фармацевтической продукции медицинского и ветеринарного назначения и пищевых добавок, которые проводятся химико-фармацевтическими предприятиями.

Нормативная документация - документы, устанавливающие правила, общие принципы или характеристики различных видов деятельности или их результатов.

Каждое предприятие создает систему документации с учетом государственных и отраслевых нормативных документов, основываясь на своем опыте, потребностях и специфике деятельности.

Система документации может быть регламентирована следующими основными документами:

– **Внешние документы:**

- Закон Украины о лекарственных средствах;
- Приказы МОЗ;
- Постановления Кабмина Украины;
- Отраслевые нормативные документы (Руководства, ГСТУ и т.д.);
- ГСТУ;
- ТУ;
- ГФУ.

– **Внутренние документы:**

- Приказы, распоряжения;
- Стандарты предприятия;
- Стандартные рабочие (операционные) методики;
- Руководства по производству;
- Реестры документов;
- Спецификации;
- Протоколы производства;
- Методики;
- МКК;
- Досье производственной серии;
- Регистрационное досье;
- Регистрационное свидетельство;
- Инструкции по медицинскому применению;
- Листки-вкладыши;

- Досье производственного участка;

Технологический регламент:

- Технологические рецептуры;
- Технологические инструкции;
- Инструкции по упаковке.

Стандарт – нормативный документ, разработанный, как правило, при отсутствии противоречий по существенным вопросам у большинства заинтересованных сторон и утвержденный соответствующим органом, в котором установлены для всеобщего и многократного использования правила, требования, общие принципы или характеристики, касающиеся различных видов деятельности или их результатов для достижения оптимальной степени упорядочения в соответствующей области.

Международный стандарт - стандарт, принятый государствами, присоединившимися к соглашению о проведении совместной политики в области стандартизации, метрологии и сертификации.

Национальный стандарт - стандарт, принятый национальным органом по стандартизации одной страны.

Государственный стандарт Украины - является национальным стандартом, утвержденным государственным комитетом Украины по стандартизации, метрологии и сертификации (Госстандарт Украины).

Технические условия (ТУ) - нормативный документ, разработанный для установления требований, регулирующих отношения между поставщиком (разработчиком, производителем) и потребителем (заказчик) продукции, для которой отсутствуют государственные или отраслевые стандарты. Технические условия должны отвечать требованиям государственного стандарта.

Методы контроля качества (МКК) - нормативная документация, которая устанавливает требования к лекарственным субстанциям, лекарственным препаратам, указывает состав, спецификацию, методы контроля,

упаковку, маркировку, транспортировку, хранение, срок годности и способ применения.

Производственная технологическая нормативная документация - документы, регламентирующие требования к технологическому процессу, в частности к вспомогательным работам и производственному контролю. Они включают производственную рецептуру, технологические инструкции, протоколы производства, валидационные испытания при промышленных выпусках, инструкции по упаковке, маркировке (стандартные рабочие методики), хранению, транспортировке и методу применения продукции (допускается их объединение в один документ - технологический регламент)

Технический регламент - нормативный документ, в котором для конкретного комплекса технологического оборудования изложены условия, которые обеспечивают выпуск полупродуктов или лекарственных средств, отдельной лекарственной формы заданного качества, условия эффективной безопасности эксплуатации оборудования, а также требования к охране окружающей среды.

Регистрационная технологическая нормативная документация (регистрационное досье) - документы, являющиеся частью регистрационного досье, которые описывают технологический процесс, включая производственный контроль. Схема регистрационного досье приведена в приложении 1.

Фармацевтическая разработка - комплексное исследование по разработке готового лекарственного средства, которая убедительно демонстрирует, что выбранная лекарственная форма, предложенный состав и технология производства препарата полностью удовлетворяют заявленным целям. Фармацевтическая разработка является обязательной составной частью регистрационного досье. Схемы технологической инструкции,

производственной рецептуры, регистрационного досье и фармацевтической разработки приведены в приложении 1.

При производстве фармацевтических препаратов практическое значение имеет материальный баланс. *Материальный баланс* - соотношение между количеством исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточной продукции, использованных в производстве, и количеством фактически полученной готовой продукции, побочных продуктов, отходов и потерь; соотношение теоретически возможного и практически полученного выхода готовой продукции. Чем полнее он составлен, тем качественнее осуществляется процесс производства.

Составляется материальный баланс как для всего технологического процесса в целом, так и на каждую отдельную стадию или технологическую операцию.

Материальный баланс составляется на одну серию производства согласно объективных результатов предлагаемого уровня технологии изготовления лекарственных средств.

Сокращенное уравнение материального баланса имеет следующий

вид:

$$C = C_1 + C_2,$$

где: C - исходное сырье и материалы;

C_1 - готовая продукция;

C_2 - потери.

Материальный баланс рассчитывается по следующим показателям:

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

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

$$K_{\text{расх.}} \text{ (Расходный коэффициент)} = \frac{C}{C_1} \text{ (} K_{\text{расх.}} \text{ всегда} > 1 \text{)}$$

$$N_{\text{расх.}} (\text{Расходная норма}) = K_{\text{расх.}} \cdot n,$$

где n - количество вещества по прописи.

На каждую изготовленную серию необходимо составлять протокол производства.

Проведенные технологические операции оформляют в виде ежедневных протоколов производства и контроля серии.

Валидация - это действия, которые согласно принципам GMP доказывают, что методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно обеспечивают получение ожидаемых результатов и является неотъемлемой частью выполнения требований GMP. Валидация - неотъемлемая часть обеспечения качества и включает систематическое изучение систем, оборудования и процессов; цель валидации - установить, выполняются ли адекватно и постоянно те функции, которые были определены сознательно. Операция, которая прошла валидацию, демонстрирует высокую гарантию того, что серии одной и той же продукции будут соответствовать необходимым требованиям.

Валидация процесса - документированное подтверждение того, что технологический процесс, который происходит в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно, с воспроизведенными результатами и приводит к получению препарата, который соответствует установленным требованиям и характеристикам качества.

Существует три подхода к валидации. В зависимости от того, когда проводится валидация производственной стадии, она может быть перспективной, сопутствующей, ретроспективной или повторной.

Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до дистрибуции (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может возникнуть необходимость валидировать процессы во время серийного производства (сопутствующая валида-

ция) Процессы, которые уже проводились в течении некоторого времени также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

Обучающие задачи

1. Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс на 100 уп. порошка «Гриппостад», содержащего, г:

парацетамола	- 0,600
сахарозы	- 1,500
кислоты аскорбиновой	- 0,050
аэросила	- 0,005

Материальный баланс рассчитайте, используя расходный коэффициент ($K_{расх.}$), который равен 1,025.

2. Рассчитайте материальный баланс таблеток «Зокор» № 150, изготовленных методом прямого прессования. В состав препарата (на одну таблетку) входят такие компоненты, г:

симвастатина	- 0,5000
крахмала картофельного	- 0,0390
кальция стеарата	- 0,0055
талька	- 0,0055

Изготовление таблеток осуществляется в несколько стадий и имеет суммарный расходный коэффициент 1,150 на стадиях «отвешивание и просеивание сырья», «приготовление таблеточной массы», а также «таблетирование и обеспыливание».

3. Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс изготовления капсул «Клацид» № 100, которые содержат на одну капсулу, г:

klaritromitsina	- 0,0020
laktosy monogidrata	- 0,1000
krakhmala kukuruznogo	- 0,0500
talka	- 0,0001

магния стеарата - 0,0002

Суммарный расходный коэффициент ($K_{\text{расх.}}$) составляет 1,003 на стадиях «отвешивание и просеивания сырья», «приготовление массы для инкапсулирования» и «инкапсулирование».

Примеры решения

1. Для приготовления порошка «Гриппостад» № 100 необходимо:

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

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

кислоты аскорбиновой - $0,05 \times 100 = 5,0 \text{ г} \times 1,025 = 5,125 \text{ г}$

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

Суммарный материальный баланс составляет: $220,88 = 215,5 + 5,38$

Аналогично осуществляется расчет задач № 2 и № 3.

Контрольные задачи

1. Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс для таблеток «Юниензим» № 100, изготовленных методом прямого пресования. В состав препарата входят следующие компоненты, г:

грибковой диастазы - 0,0200

папаина - 0,0300

симетикона - 0,0500

уголя активированного - 0,0750

никотинамида - 0,0250

микrokристаллической целлюлозы - 0,1500

крахмала картофельного - 0,0390

кальция стеарата - 0,0055

талька - 0,0055

Производство таблеток состоит из нескольких стадий и имеет такие расходные коэффициенты: 1,005 - на стадии «отвешивание и просеивание сырья» и 1,012 - на стадии «таблетирование и обеспыливание».

2. Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс для капсул «Фунзол» № 150.

Содержимое капсулы, г:

флуконазола - 0,050

лактозы - 0,100

крахмала кукурузного - 0,050

талька - 0,0001

магния стеарата - 0,0002

Учсть следующие расходные коэффициенты: 1,030 - на стадии «отвешивание и просеивание сырья», 1,070 - на стадии «приготовление массы для инкапсулирования» и 1,005 - на стадии «инкапсулирование».

3. Рассчитайте материальный баланс таблеток, полученных методом прямого прессования, № 100. $K_{расх.}$ на стадии «взвешивание и просеивание сырья» равен 1,010, на стадии «приготовление таблеточной массы» $K_{расх.} = 1,002$, на стадии «таблетирование и обеспыливание» $K_{расх.} = 1,001$.

Контрольные вопросы

1. Каким образом осуществляется процесс регистрации фармацевтических препаратов?
2. Чем отличаются методики от протоколов производства? Дайте определение и приведите примеры.
3. Значение материального баланса. Основные его показатели.
4. Как определяются промежуточная и готовая продукция, какая разница между ними?
5. Перечислите категории НДС. Определите каждую из них.
6. Что такое валидация и какова цель ее проведения?
7. Виды валидации.

Лабораторное занятие № 2

📖 **Тема:** *Производство настоек*

Цель: *Научиться готовить настойки способами мацерации, перколяции, а также модифицированными способами и оценивать их качество в соответствии с требованиями ГФУ.*

Вопросы для самоподготовки

1. Как используется процесс экстрагирования в фармации?
2. Охарактеризуйте строение растительной клетки.
3. Изложите основные положения процесса экстрагирования.

Информационный материал

Настойки - прозрачные жидкие водно-спиртовые извлечения из высушенного или свежего лекарственного растительного или животного сырья, которые получают без нагревания и удаления экстрагента. При получении настойки из сухого стандартного растительного сырья, которое содержит несильнодействующие вещества, соблюдают соотношение исходного сырья и готового продукта 1:5, а из сырья, содержащего сильнодействующие вещества, – 1:10.

При этом лекарственное растительное сырье берут по массе, а настойку получают по объему (с 1,0 кг сырья – 5 или 10 л соответственно). Производство настоек состоит из следующих стадий (см. технологическую блок-схему производства настоек):

- подготовка производства;
- подготовка исходного сырья;
- получение настойки;
- фасовка, упаковка и маркировка настойки;
- рекуперация спирта из шрота.

Подготовка производства включает подготовку воздуха, помещения, оборудования, персонала, спецодежды соответственно классам чистоты С

и D. Подготовка сырья включает измельчение и просеивание лекарственного растительного сырья. Согласно требованиям НД растительное сырье перед экстрагированием должно иметь определенный размер частиц, при этом регламентируется содержание крупных частиц и пыли.

Необходимое количество экстрагента определяют по формуле:

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

где: V_1 - объем настойки (готового продукта), л или мл;

P - количество растительного сырья, кг или г;

K - коэффициент поглощения экстрагента сырьем, которое обычно для травы и листьев составляет 2-3; для коры, корней, корневищ - 1,3-1,5.

Далее осуществляют расчет исходного количества спирта (X) разведением спирта-ректификата или укреплением полученных ранее рекуператов, которое проводится по правилу «креста» или формулам:

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

где: V - объем этанола необходимой концентрации, л или мл;

b - необходимая концентрация, % об;

a - фактическая концентрация исходного спирта, % об;

c - объемная концентрация слабого этанола, используемого для разведения.

Вытяжки в производстве настоек получают методами *мацерации* и ее разновидностями (с использованием турбоэкстракции, циркуляции экстрагента, ультразвука, дробной мацерации), *перколяции*, *растворением густых и сухих экстрактов*.

Процесс проводится в мацерационных баках и перколяторах-экстракторах различной конструкции (рис. 1).

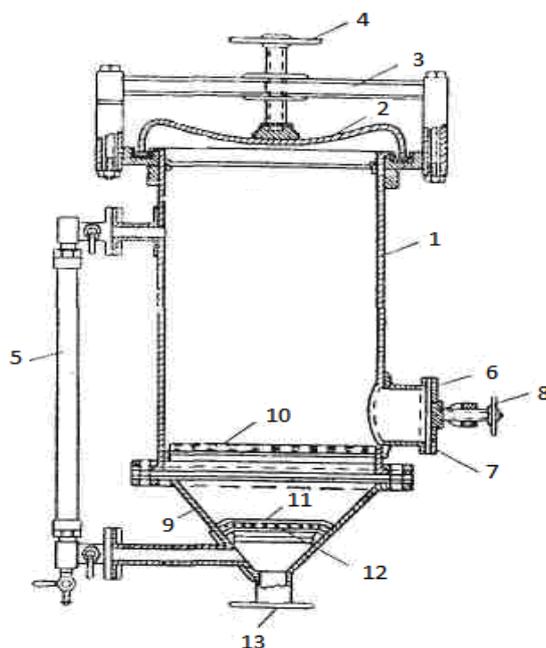


Рис. 1. Цилиндрический перколятор:

1 - корпус; 2, 7 - крышка, 3 - прижимная планка, 4, 8 - штурвал; 5 - мерное стекло, которое указывает количество жидкости в перколяторе; 6 - люк для выгрузки истощенного материала; 9 - коническое днище; 10 – ложное дно; 11 - фильтровальное полотно, 12 - сетка, 13 - патрубков

При производстве настоек методом перколяции скорость слива перколята вычисляют по формуле:

$$V = \frac{\pi d^2 h}{4 \cdot 24 \cdot 60}, \text{ мл/мин.} \quad (3)$$

где: d - диаметр перколятора, см;

h - высота столба сырья, см.

При такой скорости собирают перколят в количестве, равном требуемому объему настойки. После чего из отработанного сырья рекуперируют экстрагент, а перколят поступает на стадию очистки. В лабораторных условиях с малыми загрузками сырья скорость перколяции удобнее рассчитывать в каплях. Предположим, что при получении настойки красавки скорость вытекания перколята составляет 0,09 мл/мин. Учитывая, что в 1

Примеры решений

1. Настойка валерианы готовится в соотношении 1:5, так как сырье не является сильнодействующим. Итак, сырья нужно взять: $150:5 = 30,0$ г (корневищ с корнями валерианы).

Экстрагента (70% этанола) с учетом, что $K = 1,3$, необходимо (по формуле (1)): $V = 150 + 30 \times 1,3 = 189$ мл

2. Расчет по формуле (2): $x = 189 \cdot \frac{70}{95}$

$x = 139,26$ мл 95% этанола.

Расчет по правилу «креста»:

$$\begin{array}{ccc} 95 & \diagdown & 70 \\ & & 70 \\ & \diagup & 0 \\ 0 & & \frac{25}{9} \end{array} \quad \begin{array}{l} 95 - 70 \\ 189 - x \end{array}$$

$$x = \frac{189 \cdot 70}{95} = 139,26 \text{ мл } 95\% \text{ этанола}$$

Для приготовления 70% этанола отмеряют 139,26 мл 95% этанола и доводят объем в мерном цилиндре водой при перемешивании до объема 189 мл при температуре 20 °С.

3. Из сильнодействующего сырья настойки готовят в соотношении 1:10, тогда количество сырья равно $350:10 = 35,0$ г.

Экстрагента (40% этанола) с учетом, что $K = 2$, необходимо взять (по формуле (1)): $V = 350 + 35 \times 2 = 420$ мл

4. Скорость перколяции вычисляют из соотношения:

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

$$V_{\text{пер}} = \frac{3,14 \cdot 5^2 \cdot 11}{4 \cdot 24 \cdot 60} = 0,1499 \text{ мл / мин.}$$

1 мл - 40 капель

0,1499 мл - X

X = 5,99 ≈ 6 капель / мин.

Контрольные задачи

1. Сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 225 мл настойки пустырника? ($K = 3,3$).

2. Как приготовить 315 мл 70% этанола из 95% этанола и воды?

3. Сколько сырья и экстрагента (70% этанола) требуется для приготовления 450 мл настойки ландыша? ($K = 2,1$). Сколько необходимо 96% этанола и воды для приготовления экстрагента?

4. Чему равна скорость перколяции (в каплях за минуту), если диаметр перколятора 60 мм, высота слоя сырья 130 мм, 1 мл перколята содержит 38 капель? За какое время должна вытекать одна капля?

Лабораторная работа

Задание № 1. Приготовить настойку пустырника методом мацерации

Производственная рецептура Tincture Leonuri

Настойка пустырника, во флаконах по 25 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов в соответствии с рабочей прописью, г и мл
1.	Трава пустырника	ГФ СССР XI, изд. 2, С. 327	Экстрактивных веществ не менее 10%, влажность не более 14%	30,0
2	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, изд. 1, доп. 1, С. 339	Не менее 96,2%	
3	Вода очищенная	ГФУ, изд. 1, доп. 1, С. 306	pH 6,0-6,8	

Спецификации на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость зеленовато-бурого цвета со слабо ароматным запахом, горьковатая на вкус. Сухой остаток - не менее 1,4%. Содержание спирта - не менее 64%. Тяжелые металлы - не более 0,001%.

Хранение - в прохладном (около 15 ° С), защищенном от света месте.

Срок годности - 2 года.

Применение: препарат седативного действия.

***Краткое описание технологии настойки пустырника
во флаконах по 25 мл***

Состав (ГФ СССР X, ст 688, ГФ СССР XI, изд 2, С. 148):

Трава пустырника измельченная (5-7 мм) - 200,0 г

Спирт этиловый 70% - до получения 1 л настойки

Рабочая пропись:

Трава пустырника измельченная (5-7 мм) - 30,0 г

Спирт этиловый 70% - до получения 150 мл настойки

Расчет количества сырья и экстрагента (см. формулы 1, 2 и учебные задачи № 1-3) при $K = 3$.

Приготовление. Технологический процесс производства настойки включает: подготовку ЛРС, подготовку экстрагента, получение вытяжки, очистка, фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции.

Вытяжку получают методом мацерации.

Очистку извлечения осуществляют путем отстаивания при температуре не выше 10°C до получения прозрачной жидкости (но не менее 2 суток). Осветлённый слой сливают без взмучивания осадка (декантации) от случайно попавших частиц, а осадок фильтруют в последнюю очередь в сухой сборник.

Контроль готовой продукции проводится согласно спецификации на готовую продукцию.

Фасовка. Упаковка. Стандартный препарат фасуют по 25 мл в индивидуальные контейнеры (флаконы темного стекла с пластмассовой пробкой и навинчивающимися колпачками, или во флаконы-капельницы).

Маркировка. Согласно НД.

На основании результатов проведенной работы составить материальный баланс по абсолютному этанолу или по экстрактивным веществам.

Задание № 2. Приготовить настойку календулы методом дробной мацерации

Производственная рецептура Tincture Calendulae

Настойка календулы, во флаконах по 50 мл

Спецификации на исходное сырье и экстрагент

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов в соответствии с рабочей прописью, г и мл
1.	Цветки календулы	ГФ СССР XI, изд. 2, С. 237	Содержание каротиноидов не менее 0,3%, влаги не более 14%	7,0
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ изд. 1, доп. 1, С. 339	Не менее 96,2%	
3.	Вода очищенная	ГФУ изд. 1, доп. 1, С. 306	pH 6,0-6,8	

Спецификации на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость желтовато-бурого цвета, со специфическим запахом. Сухой остаток - не менее 2,1%. Содержание спирта - не менее 65%. Тяжелые металлы - не более 0,001%.

Хранение - в прохладном (около 15°C), защищенном от света месте.

Срок годности - 4 года.

Применение: препарат антисептического, ранозаживляющего и противовоспалительного действия.

***Краткое описание технологии настойки календулы
во флаконах по 50 мл***

Состав (ГФ СССР XI изд 2, С. 148):

Цветки календулы измельченные (6-7 мм) - 100,0 г

Спирт этиловый 70% - до получения 1 л настойки

Рабочая пропись:

Цветки календулы измельченные (6-7 мм) - 7,0 г

Спирт этиловый 70% - до получения 70 мл настойки

Расчет сырья и экстрагента (см. формулы 1, 2 и обучающие задачи № 1-3).

Приготовление. Технологический процесс производства настойки включает: подготовку ЛРС, подготовку экстрагента, получение вытяжки, очистка, фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции.

Вытяжку получают методом дробной мацерации в соотношении 1:10.

Очистку извлечения осуществляют путем отстаивания в течение нескольких суток при температуре 8°C с последующим фильтрованием.

Контроль готовой продукции - согласно МКК (см. спецификацию на готовую продукцию).

Фасовка. Упаковка. Настойку календулы, которая соответствует показателям НД, разливают во флаконы из оранжевого стекла по 50 мл.

Маркировка. Согласно НД.

На основании результатов проведенной работы составьте материальный баланс по абсолютному этанолу или по экстрактивным веществам.

Задание № 3. Приготовление настойки полыни методом перколяции

Производственная рецептура Tincture Absinthii

Настойка полыни во флаконах по 25 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов в соот-ветствии с рабочей прописью, г и мл
1.	Трава полыни горькой	ГФ СССР XI изд. 2, С. 303	Влаги не более 13%	14,0
2.	Спирт этиловый рек-тификат и.о.	ГФУ 1-е изд. доп. 1, С. 339	Не менее 96,2%	
3.	Вода очищенная	ГФУ 1-е изд. доп. 1, С. 306	pH 6,0-6,8	

Спецификации на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость зеленовато-бурого цвета с характерным запахом, горькая на вкус. Сухой остаток - не менее 3%. Содержание спирта - не менее 64%.

Тяжелые металлы - не более 0,001%. Испытания на горечь - при разведении 1:4000 вызывает чувство горечи.

Хранение - в защищенном от света месте.

Срок годности - 3 года.

Применение: горечь для возбуждения аппетита и ускорения деятельности органов пищеварения.

Краткое описание технологии получения настойки полыни во флаконах по 25 мл

Состав (ГФ XI вып. 2, с. 148):

Трава полыни горькой измельченная (5-7мм) - 200,0 г

Спирт 70% - до получения 1 л настойки

Рабочая пропись:

Трава полыни горькой измельченная (5-7мм) - 14,0 г

Спирт 70% - до получения 70 мл настойки

Расчет количества сырья и экстрагента (см. формулы 1, 2 и обучающие задачи 1-3).

Приготовление. Технологический процесс производства настойки включает: подготовку ЛРС, подготовку экстрагента, получение вытяжки, очистка, фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции.

Вытяжку получают методом перколяции.

Настойку полыни можно готовить и интенсифицированным методом - центробежной экстракцией. Метод вихревой экстракции основан на использовании максимально измельченного сырья (размер частиц 0,25 мм и меньше) с последующим отделением извлечения на соковыжималке образца СВ-1 (скорость вращения барабана 3000 об / мин).

В измельчитель помещают 14,0 г травы полыни горькой и включают на 45 сек. При этом получают порошок травы, содержащей около 70% частиц размером около 0,25 мм и 30% частиц более 0,25 мм. Затем измельченное сырье высыпают в емкость на 100 мл, заливают рассчитанным количеством (в мл) 70% спирта, перемешивают и оставляют закрытой на 5 мин. для настаивания. После этого содержимое снова перемешивают и переносят в соковыжималку с фильтром, равномерно укладывая для предотвращения вибрации аппарата при вращении, закрывают крышкой и включают аппарат на 30 сек.

Вытяжки собирают, измеряют объем, переливают в стакан и оставляют на 24 ч. в прохладном месте (8-10 ° С), затем фильтруют через фильтр в сухой сборник.

Настойку полыни фасуют по 25 мл в индивидуальные контейнеры - флаконы оранжевого стекла с пластмассовой пробкой и навинчивающимися колпачками. Маркируют по НД.

Контроль полупродуктов осуществляют в соответствии с технологической схемой производства по спецификации.

Контроль качества готовой продукции - согласно МКК (см. информационный материал).

Маркировка - согласно НД.

Задание № 4. Приготовления настойки зверобоя методом вихревой экстракции

Производственная рецептура Tincture Hyperici

Настойка зверобоя во флаконах по 25, 50 мл

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов в соответствии с рабочей прописью, г и мл
1.	Трава зверобоя обыкновенного	ГФ СССР XI, изд. 2, С. 323	Экстрактивных веществ не менее 25%, влаги не более 13%	14,0
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ 1-е изд. доп. 1, С. 339	Не менее 96,2%	
3.	Вода очищенная	ГФУ 1-е изд. доп. 1, С. 306	pH 5,0-6,8	

Спецификации на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость темно-бурого цвета. Сухой остаток - не менее 2,8%. Содержание спирта этилового - не менее 36%. Тяжелые металлы - не более 1%.

Содержание дубильных веществ в пересчете на танин - не менее 1%.

Хранение - в прохладном, хорошо проветриваемом, защищенном от света месте.

Срок годности - 3 года.

Применение: препарат с вяжущим антисептическим действием.

***Краткое описание технологии получения настойки зверобоя
во флаконах по 25 мл***

Состав (ГФ СССР XI, вып. 2, с. 148):

Трава зверобоя измельченная (5-7 мм) - 200,0 г

Спирт 40% - до получения 1 л настойки

Рабочая пропись:

Трава зверобоя измельченная (5-7 мм) - 14,0 г

Спирт 40% - до получения 70 мл настойки

Расчет количества сырья и экстрагента (см. формулы 1, 2 и обучающие задачи № 1-3).

Приготовление. Технологический процесс производства настойки включает: подготовку сырья и экстрагента, получение вытяжки, очистка, фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции.

Получение извлечения в промышленных условиях осуществляют методом дробной мацерации. С целью интенсификации процесса используют вихревую экстракцию.

20,0 г измельченной травы зверобоя (2-5 мм) помещают в стакан аппарата «Микроизмельчитель тканей РТ-2», заливают 40% этанолом и включают аппарат со скоростью вращения мешалки 3000-5000 об / мин. Экстракцию сырья проводят в течение 5 мин, затем выключают электро-мешалку и оставляют на 10 мин. Перемешивание повторяют еще 2 раза.

Вытяжки сливают в цилиндр через воронку, сырье отжимают с помощью двухслойной марлевой салфетки, отжатую жидкость добавляют к вытяжке. В случае получения настойки менее 70 мл сырье промывают 40% спиртом, отжимают и добавляют к настойке.

Контрольные вопросы

1. Приведите характеристику и классификацию настоек.
2. Назовите способы получения настоек.
3. Как подготовить сырье и экстрагент при производстве настоек?

4. Охарактеризуйте способ мацерации, дробной мацерации и оборудование, которое используется.
5. Как производятся настойки методом перколяции?
6. Назовите последовательность операций при перколяции.
7. В каких случаях настойки готовятся способом растворения экстрактов?
8. Какие методы интенсификации процесса экстрагирования используются при производстве настоек?
9. Как проводится очистка настоек и контроль их качества?
10. Можно ли отпускать настойку, в которой при хранении выпал осадок?

Лабораторное занятие № 3

Тема: *Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола*

Цель: *Научиться определять концентрацию спирта в водно-спиртовых растворах и фитохимических препаратах; готовить спиртовые растворы; проводить рекуперацию и ректификацию спирта различными способами.*

Вопросы для самоподготовки

1. Как применяется спирт в фармацевтическом производстве?
2. Назовите способы производства этилового спирта.

Информационный материал

Необходимость приготовления неводных растворов и их использование в медицине связана, главным образом, с тем, что многие лекарственные вещества нерастворимы в воде.

Среди неводных растворов значительное место занимают спиртовые растворы лекарственных веществ. На производстве получают 96,2-96,7% этанол, который разводят водой до требуемой концентрации. Официальными являются 95, 90, 70 и 40% растворы этанола.

Нормируется также качество абсолютного этанола, принимаемого при расчетах за 100%.

Концентрация этанола выражается:

- а) в объёмных процентах (%) – C_v ;
- б) в процентах по массе [% (m)] – C_m ;

Если нет специального обозначения, то подразумевают объёмные проценты. Определение концентрации включает понятие о содержании в растворе этанола безводного. Концентрация этанола в объёмных процентах (C_v) показывает, какое количество этанола безводного содержится в 100 мл водно-спиртового раствора при 20°C. Концентрация этанола в процентах по массе (C_m) показывает, какое количество грамм этанола безводного содержится в 100 г водно-спиртового раствора при 20°C.

Соотношение между процентным содержанием этанола по массе (C_m) и по объёму (C_v) при температуре 20°C можно установить с помощью алкоголеметрической таблицы ГФУ 1 (доп. 3) составленной на основании зависимости:

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

где: $\rho_{\text{в/этанол}}$ – плотность безводного этанола

$\rho_{\text{водно-спиртового раствора}}$ – плотность водно-спиртового раствора

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах определяют с помощью стеклянного и металлического спиртомеров, а также по плотности – пикнометром или денсиметром (рис. 2), используя алкоголеметрическую таблицу, приведенную в ГФУ (доп. 1) и таблицы для определения содержания спирта этилового в водно-спиртовых растворах (ГФ СССР XI, изд.).

Концентрацию этанола определяют стеклянными спиртометрами класса 0,1 (цена деления – 0,1%) или класса 0,5. Арбитражные определения крепости спиртовых растворов проводят металлическими или стеклянными спиртометрами класса 0,5 со встроенными термометрами.

Комплект состоит из двух или трех спиртометров (0-60%, 60-100% или 0-40%, 40-70%, 70-100%).

Стеклоанный спиртометр при температуре 20⁰С показывает концентрацию этанола в объемных процентах. В случае отклонения от указанной температуры полученные значения стеклоанного спиртометра приводят к показаниям при 20⁰С с помощью таблицы III (табл. Госкомитета стандартов).

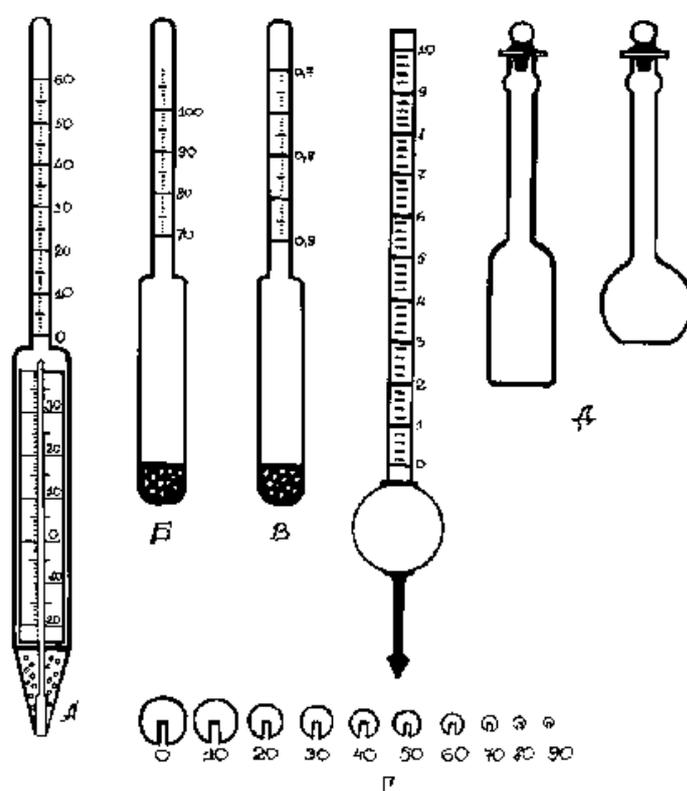


Рис. 2. Приборы для определения концентрации этанола: а – стеклоанный спиртометр со встроенным термометром; б – стеклоанный спиртомер; в – денсиметр (ареометр); г – металлический спиртометр; д – пикнометры

С точностью 0,1% концентрацию этанола определяют металлическим спиртометром (рис.1). Его показания складываются из показаний шкалы и гирьки. Он снабжен комплектом из 10 гирек: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 условных единиц. Шкала разделена на десять больших деле-

ний, каждое из которых делится на пять малых. Цена большого деления – 1, малого – 0,2. При погружении спиртомера без гирьки к показаниям шкалы прибавляют 100. Концентрация этанола (C_v) по показанию металлического спиртомера определяется с помощью таблиц Госкомитета стандартов.

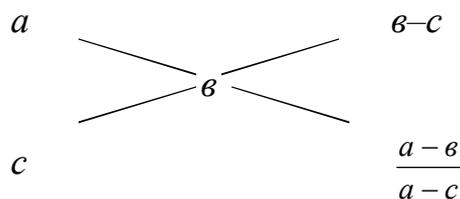
Денсиметр (ареометр) при температуре 20⁰С показывает плотность раствора ρ_{20} , по которой находят концентрацию этанола, пользуясь алко-голетрической таблицей ГФУ (Приложение 3).

Для более точных измерений плотность растворов определяют пик-нометром при 20⁰С, пересчитывают по формуле на ρ_{20} и находят концен-трацию этанола по алколетрической таблице ГФУ (Приложение 3).

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах определяется также рефрактометрически и по величине поверхностного натяжения.

Разведение водно-спиртовых растворов необходимо проводить по правилу смешивания: по объему и по массе. При этом концентрация должна быть выражена соответственно в объемных процентах или в процентах по массе.

Расчет по объему ведется по правилу смешивания «по принципу звездочки»:



где: a – концентрация крепкого спирта;

v – необходимая концентрация;

c – концентрация слабого спирта;

$b-c$ – количество крепкого раствора;

$a-v$ – количество растворителя;

$a-c$ – количество раствора необходимой концентрации.

Слева вверху записывают концентрацию крепкого спирта (a); слева внизу – концентрацию слабого спирта (c). В центре записывается необходимая концентрация (v). Цифры справа получают вычитанием по диагонали – от большего меньшее. Они показывают соответствующее количество (по горизонтали) крепкого раствора ($v-c$) и растворителя ($a-v$). При прибавлении этих величин получают количество раствора ($a-c$) необходимой концентрации.

Разбавление этанола по объему проводят также по формуле:

$$x' = V \cdot \frac{v'}{a'}$$

где x' – количество объемных единиц исходного этанола;

V' – объем этанола требуемой концентрации;

v' – объемный процент разведенного этанола (требуемая концентрация в объемных процентах);

a' – объемный процент исходного этанола.

Разбавление этанола по массе проводят по формуле разведения:

$$x = P \cdot \frac{v}{a}$$

где x – количество исходного этанола по массе;

P – количество этанола по массе желаемой концентрации;

v – процент по массе разведенного этанола (желаемая концентрация);

a – процент по массе исходного этанола.

Рекуперация этанола из отработанного сырья. Отработанное растительное сырье удерживает значительное количество экстрагента (до 50% после отжатия и до 150% без стадии отжатия). Чтобы избежать потерь экстрагента и сделать производство более рентабельным, этанол необходимо рекуперировать, т.е. вернуть в производство. Рекуперацию

осуществляют двумя путями: вытеснением этанола из отработанного сырья водой и отгонкой этанола из отработанного сырья водным паром.

Рекуперация спирта вытеснением водой достигается путем промывания отработанного сырья в том же экстракторе (перколяторе) трех-пятикратным количеством воды. Промывные воды содержат 5-8% этанола и все растительные компоненты сырья, которые дополнительно экстрагируются водой. Они имеют цвет, характерный запах исходного сырья. Поэтому рекуперат после частичного укрепления простой перегонкой можно использовать как экстрагент для того же вида сырья.

Рекуперация спирта из отработанного сырья перегонкой с водяным паром. Для рекуперации спирта путем перегонки с водяным паром применяют те же устройства для перегонки, что и для получения эфирных масел и ароматных вод. Отработанное сырье помещают в перегонный куб, снабженный паровой рубашкой, или перегонную колбу, которая в течение всего процесса перегонки подогревается на водяной бане.

При перегонке с водяным паром получают рекуперат с содержанием этанола 12-15%. Однако в отгон попадают летучие вещества исходного растительного сырья и он имеет специфический запах этого сырья. Поэтому рекуперат может использоваться как экстрагент для того же вида сырья.

Рекуператы и отгоны содержащие 30-40% этанола и выше, могут быть укреплены и очищены ректификацией.

Ректификация спиртовых рекуператов. Спиртовые рекуператы (отгон после простой перегонки промывных вод, крепкие промывные воды или загрязненные спиртосодержащие воды) подвергают укреплению и очистке в ректификационной установке.

Ректификация заключается в разделении смеси взаимно смешивающихся жидкостей с близкой температурой кипения на индивидуальные компоненты. Ректификационные установки состоят из ректификационной

колонки, перегонного куба, дефлегматора, конденсатора-холодильника и сборника дистиллята. Ректификационная колонна – это цилиндрический аппарат высотой от 15 до 30 м диаметром от 1 до 6 м.

В зависимости от внутреннего устройства ректификационные колонны делятся на: насадочные, ситчатые, колпачковые, пленочные, роторные, капельно-струйные и другие.

Обучающие задачи

1. Определить концентрацию водно-спиртового раствора в процентах по массе и объему, если ареометр, погруженный в данный раствор при температуре $+20^{\circ}\text{C}$, имеет показатель плотности 0,9052.

2. Определить объемное содержание этанола в растворе, если при температуре $+25^{\circ}\text{C}$ показание стеклянного спиртометра составляет 78%.

3. Определить объемное содержание этанола в растворе, если при температуре $+22,2^{\circ}\text{C}$ показание металлического спиртометра составило 43,94.

4. Приготовить 100 л 40% водно-спиртового раствора из имеющихся 93% и 28%.

5. Сколько потребуется 96,5% этанола и воды, чтобы приготовить 60 кг 70% этанола?

Примеры решений

1. Алкоголеметрическая таблица (*Приложение 3*, таблица 1) содержит показатели плотности водно-спиртовых растворов по воде только при 20°C , то есть ρ_{20} . Показатели ареометра при 20°C соответствуют плотности жидкости по воде при 4°C , то есть $\rho_{20/4}$. Чтобы получить табличное значение плотности $\rho_{20/4}$, необходимо провести пересчет:

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

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

где 1,00177 – отношение плотности воды при 4°С к плотности воды при 20°С.

Находим концентрацию водно-спиртового раствора по таблице ГФУ:

По массе – 53,09%;

По объему – 61,00%.

2. В таблице 3 *Приложения 3* на пересечении графы 78% и строке +25°С находим, что содержание этанола в растворе равно 76,45%.

3. Выписывают из таблицы 4 *Приложения 3* четыре значения содержания этанола для ближайших значений температуры и показателей спиртометра. Составляют вспомогательную таблицу по приведенной ниже форме, где А – объемное содержание этанола в растворе, соответствующее показателю спиртометра 56,6 при температуре +22,2°С, В – то же, но соответствующее показателю спиртометра 56,4; Х – определяемое объемное содержание этанола в растворе.

Температура, °С	Показания металлического спиртометра		
	56,6	56,53	56,4
	Содержание спирта при 20°С в % (по объему)		
+22,5	68,2	–	68,0
+22,2	А	Х	В
+22,0	68,3	–	68,2

Для того, чтобы найти А, В и Х, используя вспомогательную таблицу, составляют следующую пропорцию:

$$\frac{А - Х}{А - В} = \frac{56,6 - 56,53}{56,6 - 56,4}$$

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

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

Найденные значения А и В подставляют в первую пропорцию, получают $X = 68,21$.

4. Условие: $C1 > C2 > C3$

$93 > 40 > 28$

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

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

К рассчитанным объемам водно-спиртовых растворов добавляют воду до 100 л (необходимость добавления воды обусловлена явлением контракции – уменьшение объема раствора, обусловленное взаимодействием между молекулами воды и спирта при их смешивании).

5. 1. По алкоголетрической таблице (*Приложение 3*, таблица 1) находят содержание спирта в процентах по массе, соответствующее заданному в процентах по объему:

96,5% – 94,57% (m)

70,0% – 62,39% (m)

Количество исходного этанола по массе рассчитывают по формуле разведения:

$$x = 60 \cdot \frac{62,39}{94,57} = 39,58 \text{ кг этанола и, соответственно, } 20,42 \text{ кг воды}$$

или проводят расчет по правилу смешивания («принцип звездочки»):

$$\begin{array}{ccc} 94,57 & & 62,39 \\ & \searrow & \nearrow \\ & 62,39 & \\ & \nearrow & \searrow \\ 0 & & \end{array} \quad \frac{94,57 - 62,39}{94,57 - 0}$$

Таким образом находим, что для получения 94,57 кг этанола 62,39% масс. необходимо 62,39 кг этанола 94,57% масс. Составляем пропорцию:

$$\begin{array}{l} 94,57 \text{ кг} \quad - \quad 62,39 \text{ кг} \\ 60 \text{ кг} \quad \quad - \quad x \end{array} \quad x = 60 \cdot \frac{62,39}{94,57} = 39,58 \text{ кг этанола}$$

Количество воды 20,41 кг рассчитывается аналогично или по разнице.

Контрольные задачи

1. Определить концентрацию этанола по показаниям стеклянного спиртомера 95 и 70 при 20⁰С.
2. Как определить показания металлического спиртомера, нагруженного гирькой 70, если он погрузился в раствор с температурой 25⁰С до деления 4,6? Чему равна концентрация этанола?
3. Определить концентрацию этанола по показаниям металлического спиртомера 101,4 при 16⁰С и 93,8 при 0⁰С.
4. Определить концентрацию этанола по показанию ареометра 0,814 при 20⁰С.
5. Сколько необходимо взять 96% этанола и воды, чтобы приготовить 2 кг 70% этанола?

Лабораторная работа

Задание 1. Определить содержание этанола в водно-спиртовом растворе с помощью ареометра.

Стекланный цилиндр на 100 мл промывают теплой водой очищенной и высушивают. Таким же образом подготавливают к работе ареометр и термометр. В цилиндр наливают спирт и в него осторожно погружают ареометр, который должен плавать свободно, не касаясь стенок и дна цилиндра. Через 2-3 минуты, когда ареометр примет температуру спирта,

определяют на каком делении уровень раствора пересекает шкалу ареометра. Отсчет производят по нижнему краю мениска. Одновременно измеряют температуру спирта. Если температура в момент измерения соответствует 20⁰С, концентрацию спирта определяют с помощью таблицы, приведенной в ГФУ.

Задание 2. Определить содержание этанола в водно-спиртовом растворе с помощью стеклянного спиртомера (класса 1).

Стеклянный цилиндр на 250 или 500 мл промывают теплой водой очищенной и высушивают. Таким же образом подготавливают к работе стеклянный спиртомер. Затем в цилиндр наливают спирт и спиртомер осторожно погружают в раствор. Спиртомер в растворе должен плавать свободно, не касаясь стенок и дна цилиндра. Через 3-4 минуты наблюдают на каком делении уровень раствора пересекает шкалу спиртомера. Отсчет производят по нижнему краю мениска, температуру определяют при помощи термометра.

Показания стеклянного спиртомера при 20⁰С соответствуют объемному проценту. Если температура спирта выше или ниже 20⁰С в момент измерения, то концентрацию спирта при 20⁰С определяют с помощью таблицы, приведенной в ГФУ.

Результаты определения:

Показания стеклянного спиртомера _____

Показания термометра _____

Фактическая концентрация спирта при 20⁰С _____

Задание 3. Определить содержание этанола в водно-спиртовом растворе с помощью металлического спиртомера.

Стеклянный цилиндр на 250 или 500 мл и термометр промывают теплой водой очищенной и высушивают. Спиртомер и гири тщательно вытирают марлевой салфеткой, предварительно смоченной спиртом.

В цилиндр наливают водно-спиртовую смесь, погружают спиртомер, при необходимости навешивают гирьки на его нижний стержень. При определении концентрации спиртоводной смеси с неизвестным содержанием спирта навешивание гирек начинают с наиболее легкой (90). Если спиртомер не погружается до нижней (нулевой) отметки шкалы, на него навешивают следующую гирьку, с большей массой, или наоборот. Если же концентрация спиртоводной смеси известна, навешивание начинают с гирьки, отвечающей ожидаемой концентрации.

Таким образом, подобрав соответствующую гирьку, при которой уровень спиртоводной смеси находится между верхним и нижним делениями шкалы, определяют показания спиртомера, для чего к отсчету по шкале верхнего стержня прибавляют число, обозначенное на гирьке. При погружении спиртомера без гирьки к показанию шкалы прибавляют 100. Потом с помощью термометра определяют температуру раствора.

Металлический спиртомер даже при 20°C показывает лишь условную концентрацию, а точную концентрацию спирта находят с помощью таблицы, приведенной в ГФУ.

Результаты определения записывают таким образом:

Показания металлического спиртомера _____

Показания термометра _____

Фактическая концентрация спирта _____

Задание №4. Рекуперировать спирт из шрота вытеснением водой

Взять отработанное сырье (шрот) после получения настоек, жидких экстрактов и др., взвесить, загрузить его в перколятор и залить 3-5 кратным количеством воды по отношению к массе загруженного шрота до зеркала. После 1-1,5 ч настаивания провести вытеснение спирта из шрота (приблизительно со скоростью перколяции) в склянку-сборник.

Измерить объем промывной воды, температуру и определить концентрацию спирта (по температуре кипения).

Полученные промывные воды сдать преподавателю. На склянке обозначить объем в миллилитрах, содержание спирта и название сырья.

Полученные промывные воды передать на укрепление методом простой перегонки.

Задание №5. Рекуперировать спирт из шрота перегонкой с водяным паром.

Взять отработанное сырье (шрот) после получения настоек, жидких экстрактов и др. Перенести его в колбу Вюрца (примерно $\frac{1}{2}$ объема колбы) и перегонкой с водяным паром получить отгон.

В отгоне определить концентрацию спирта с учетом температуры. Замерить объем отгона. Рассчитать количество полученного абсолютного спирта (см. задание 1).

Полученный рекуперат использовать в задании 1.

Задание №6. Рекуперировать спирт из промывных вод методом простой перегонки.

В промывных водах, полученные при выполнении задания 1 (вытеснение спирта водой), измерить температуру, объем и определить содержание спирта (по температуре кипения). Залить в перегонную колбу (на $\frac{2}{3}$ ее объема) промывные воды, поместив на дно 2-3 стеклянных капилляра. Колбу нагревают, добившись равномерного кипения с образованием пара. Пар должен поступать в холодильник.

Собрать отгон в приемник. Последние порции его собирать после достижения температуры в парах 96°C , в течение 5-6 мин. Перемешать полученный отгон, замерить его объем и определить концентрацию спирта.

Рассчитать количество рекуперированного (возвращенного) спирта.

Полученный отгон сдать преподавателю. На склянке обозначить количество в миллилитрах и объемную концентрацию спирта в процентах.

Полученный рекуперат использовать в задании 7.

Задание №7. Провести ректификацию спиртового рекуперата

Получить спиртовой рекуперат, измерить его объем, температуру и определить концентрацию (по температуре кипения).

Подготовить лабораторную ректификационную колонку к работе. Для этого рекуперат перенести в перегонную колбу, заполнив ее на 2/3 объема, и поместить в нее 2-3 стеклянных капилляра, запаянных с одного конца. Перегонную колбу герметически подсоединить к стеклянной ректификационной колонке с насадками и термометром. Верхнюю часть колонки соединить с холодильником и сборником конденсата. Колбу с рекуператом установить на асбестовой сетке и нагревать газовой горелкой. Пламя горелки регулировать таким образом, чтобы спиртовой рекуперат равномерно кипел с образованием пара. Во время работы установки следить за подачей холодной воды в холодильник и стоком теплой воды в канализацию, а также за герметичностью аппарата.

Процесс ректификации проводят до тех пор, пока температура паров будет подниматься не выше 96 °С. При достижении этой температуры перегонку продолжают еще в течение 5-6 мин. По окончании процесса ректификации выключить газ и воду, а из колбы слить кубовый остаток (после охлаждения).

В полученном ректификате определить содержание спирта (по его плотности, с помощью пикнометра) и измерить точно объем.

На основании полученных данных составить материальный баланс по абсолютному спирту для ректификационной установки:

$$\frac{V_H \cdot C_H}{100} = \frac{V_K \cdot C_K}{100} + П, \quad (1)$$

где V_H – количество исходного рекуперата, мл;

C_H – содержание спирта в исходном рекуперате, %;

V_K – количество полученного ректификата, мл;

C_K – содержание спирта в ректификате, %;

P – потери.

Согласно данным материального баланса рассчитать выход, трату, расходный коэффициент.

Полученный ректификат сдать преподавателю. На склянке указать количество ректификата в миллилитрах и концентрацию этанола в объемных процентах.

Контрольные вопросы

1. Назовите способы получения медицинского этилового спирта.
2. Как выражается концентрация этанола
3. Охарактеризуйте методы и приборы для определения концентрации этанола:
 - 3.1. с помощью стеклянного спиртомера
 - 3.2. с помощью металлического спиртомера
 - 3.3. по плотности денсиметром (ареометром)
 - 3.4. по плотности пикнометром
 - 3.5. рефрактометрически
 - 3.6. по величине поверхностного натяжения
4. Приведите правила и формулы разведения этанола при приготовлении водно-спиртовых растворов
5. Дайте характеристику способам рекуперации этанола:
 - 5.1. рекуперация этанола вытеснением его из отработанного сырья водой
 - 5.2. рекуперация перегонкой отработанного сырья с водяным паром
6. Назовите цель и сущность ректификации этанола
7. Охарактеризуйте устройство ректификационной установки?
8. Назовите типы ректификационных колонн.

Лабораторное занятие № 4

📖 **Тема:** *Экстракты. Производство жидких экстрактов*

Цель: *Научиться готовить жидкие экстракты с использованием различных методов экстрагирования и оценивать их качество в соответствии с требованиями ГФУ.*

Вопросы для самоподготовки

1. Как классифицируются жидкие экстракты по медицинскому назначению и по составу биологически активных веществ.
2. Назовите особенности извлечения БАВ из растительного сырья.
3. Какие факторы влияют на процесс экстрагирования?

Информационный материал

Жидкие экстракты (Extracta fluida) – жидкие концентрированные водно-спиртовые извлечения, получаемые в количестве одной части по массе или объему (т.е. 1 кг или 1 л готового продукта) из 1 кг лекарственного сырья.

Если экстракты содержат действующие вещества, определяемые количественно (чаще всего это ядовитые или сильнодействующие БАВ), то помимо доведения до требуемого объема (или массы) их стандартизуют также по содержанию действующих веществ.

В качестве экстрагента при производстве жидких экстрактов обычно применяют 50-70% этанол, реже другой концентрации.

Жидкие экстракты (1:1) могут являться готовым продуктом либо использоваться в качестве сырья в производстве других лекарственных препаратов.

В отличие от данной группы экстрактов на фармацевтических предприятиях производят экстракты-концентраты для приготовления в условиях аптек. Они представляют собой стандартизованные жидкие или сухие извлечения предназначенные для быстрого изготовления водных извлечений в аптечной практике. Для этой цели на фармацевтических предприя-

тиях готовят жидкие (1:2) и сухие экстракты (1:1) относительно высушенного стандартного сырья. Это означает, что из одной части растительного материала получают соответственно две части жидкого или одну часть сухого экстракта. В качестве экстрагента применяют этанол низкой концентрации (20-40%), чтобы приблизить эти вытяжки по составу экстрагируемых веществ к водным извлечениям.

Процесс производства жидких экстрактов включает стадии:

- подготовка лекарственного растительного сырья (ЛРС) и экстрагента;
- экстрагирование ЛРС;
- очистка вытяжки;
- стандартизация, фасовка, упаковка и маркировка (см. технологическую блок-схему).

Подготовка сырья и экстрагента проводится так же как, и при получении настоек.

При получении вытяжки методом перколяции расчет необходимого количества экстрагента проводят по формуле:

$$V = V_n + PK,$$

где n – число объемов экстрагента, необходимого для полного истощения сырья (обычно требуется от 5 до 10 объемов экстрагента, что зависит от свойств сырья);

V – объем жидкого экстракта (готового продукта);

P – количество растительного сырья, кг или г;

K – коэффициент поглощения экстрагента сырьем (для травы и листьев составляет 2-3, для коры и корней – 1,3-1,5).

Однако указанные величины K являются усредненными, т.к. даже для одного и того же вида сырья данный коэффициент может варьировать в широких пределах (иногда различается в несколько раз!) в зависимости

от используемого экстрагента, в частности концентрации спирта, степени и способа измельчения сырья.

Экстрагирование лекарственного растительного сырья осуществляют методами *дробной мацерации* в различных модификациях, *перколяции*, различными видами *реперколяции*, *противоточным экстрагированием*. На рис. 3 приведен ленточный экстрактор, который работает по принципу противотока.

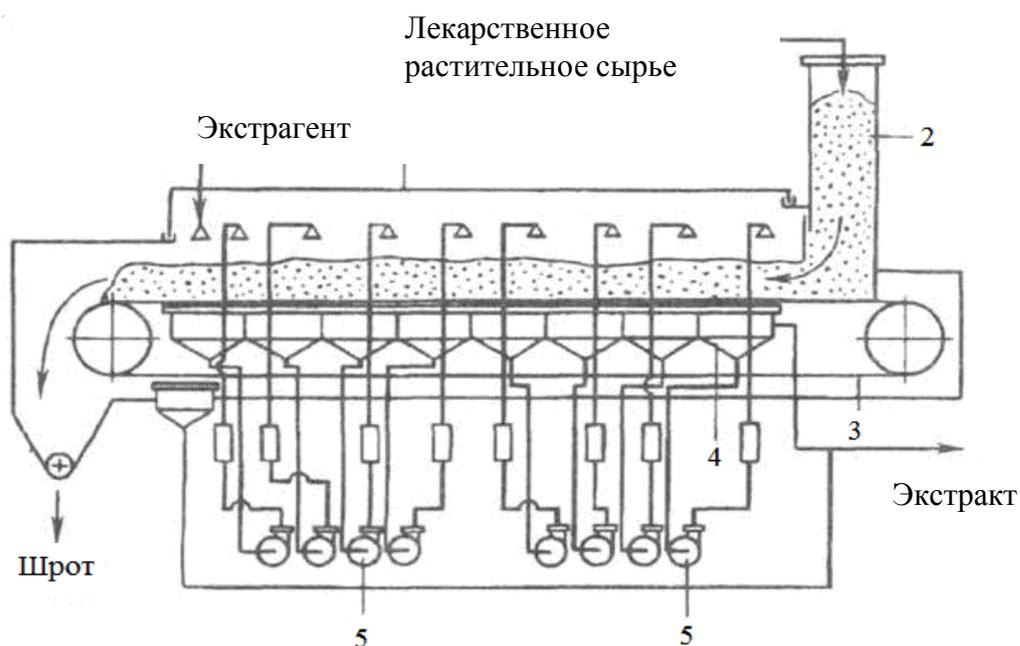


Рис. 3. Ленточный экстрактор противоточного действия:
1 - корпус; 2 - бункер; 3 – ленточный транспортер; 4 - лейки; 5 – насосы

При проведении реперколяции (повторной или многоразовой перколяции) необходимая концентрация извлечения достигается использованием батареи перколяторов (от 1 до 10), при этом извлечение с одного перколятора используется для экстрагирования сырья в последующем перколяторе (рис. 4).

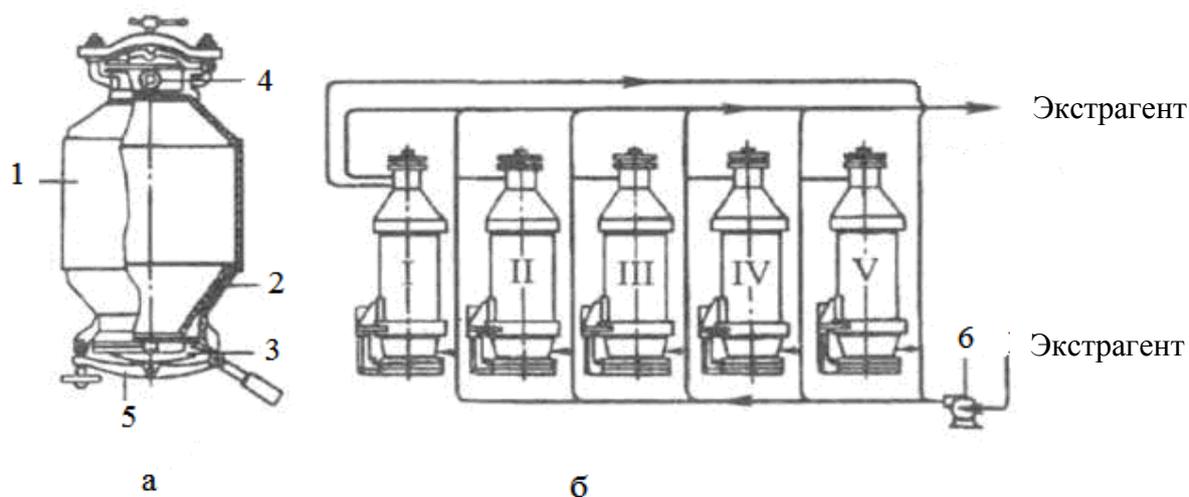


Рис. 4. Батарея перколяторов:

a - одиночный аппарат; *б* - батарея аппаратов (I-V); 1 - корпус; 2 – ложное дно (решетка); 3 - откидное днище; 4 - штуцер для введения свежего экстрагента; 5 - штуцер для отвода экстракта; 6 - насос

Для интенсификации процесса экстрагирования могут использоваться следующие технологические приемы: воздействие ультразвуковых волн, электроимпульсных разрядов, предварительная обработка ЛРС ионизирующей радиацией (ускоренными электронами или гамма-лучами), использование в качестве экстрагентов сжиженных газов или сверхкритических флюидов и др.

Стандартизация. Определяют органолептические показатели (цвет, запах, мутность), проводят качественные реакции (чаще всего методом ТСХ), определяют содержание действующих веществ по методикам, указанным в частных статьях, содержание спирта (ГФУ, С. 491), плотность (ГФУ, С. 491), сухой остаток (ГФУ, С. 491), тяжелые металлы – не более 0,01% (ГФУ, С. 493), содержание металлов и пропанола-23 – не более 0,05% (ГФУ, С. 493). Также определяют микробиологическую контаминацию препарата (ГФУ, разд. 2.6.12).

Фасовка. Упаковка. Маркировка. Жидкие экстракты, соответствующие требованиям НД, помещают в стеклянную тару различной емкости,

укупоривают и маркируют на полуавтоматических и автоматических линиях.

Хранение. Хранят в таре, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, и, если необходимо, в защищенном от света месте. В процессе хранения возможно выпадение незначительного количества осадка.

Обучающие задачи

1. Сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта из 15,0 г сырья, если скорость перколяции 0,9 мл/мин?

2. В экстрактор загружено 150,0 г сырья и залито 750 мл экстрагента «до зеркала». После настаивания в течение 24 ч было слито 125 мл вытяжки. Определить коэффициент поглощения экстрагента сырьем.

3. Опишите технологию получения жидкого экстракта из 6 кг ЛРС методом реперколяции с законченным циклом в батарее из 4-х перколяторов.

4. Определить количество сырья и экстрагента, необходимого для получения 100 мл жидкого экстракта методом перколяции. Принять $n = 8$; $K = 3$.

Примеры решений

1. Объем первой порции из 15 г сырья: $15 \times 0,85 = 12,75$ мл.

Необходимое время: $\frac{12,75}{0,9} = 14,1$ мин.

2. Количество экстрагента, удерживаемого сырьем: $750 - 125 = 625$ мл.

Коэффициент поглощения равен: $K = \frac{625}{150} = 4,17$.

3. Сырье делят на равные части по 1,5 кг. Первую порцию перколируют чистым растворителем. Получаемый перколят делят на 80% (1,5 кг

$\times 0,8 = 1,2$ кг), и 1-й отпуск. Вторую порцию перколируют 1-м отпуском. Перколят из второго перколятора делят на готовый продукт 1,5 кг (100% от загруженного сырья в один перколятор сырья) и 2-й отпуск. Третью порцию сырья перколируют (как вторую) 2-м отпуском. Четвертую порцию перколируют (тоже как вторую) 3-м отпуском. Получают готовый продукт в количестве 1,5 кг и 4-й отпуск, который упаривают до 20% (от массы сырья, т. е. $1,5 \cdot 0,2 = 0,3$ кг) получают готового продукта: $1,2$ кг + $1,5$ кг + $1,5$ кг + $1,5$ кг + $0,3$ кг = $6,0$ кг.

4. Количество сырья – 100 г (1:1). Кол-во экстрагента: $V = 100 \times 8 + 100 \times 3 = 1100$ мл.

Контрольные задачи

1. В экстрактор загружено 250,0 г сырья и залито 1500 мл экстрагента «до зеркала». После настаивания в течении 48 ч было слито 625 мл вытяжки. Определить коэффициент поглощения экстрагента сырьем.

2. Сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта из 10,0 кг сырья, если скорость перколяции 7,7 мл/мин?

3. Объяснить процесс производства вытяжек при получении жидких экстрактов по способу Германской фармакопеи. Сколько перколята следует собрать из 1-го, 2-го и 3-го перколяторов?

4. Опишите технологию получения жидкого экстракта из 8,0 кг растительного сырья в батарее из 4-х перколяторов методом реперколяции с незаконченным циклом.

5. Сколько сырья и экстрагента необходимо для приготовления 225 мл жидкого экстракта пустырника методом перколяции ($n = 6$; $K = 2$)?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление жидкого экстракта крушины

Производственная рецептура *Extracti Frangulae fluidum 1:1*

Экстракт крушины жидкий во флаконах по 30 мл

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Кора крушины	ГФ X, С. 183, ГФ XI, вып. 2, С. 230	Экстрактивных веществ не менее 20%, влажность не более 15%, содержание производных антрацена не менее 4,5%	60,0
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, доп. 1, С. 339	Не менее 95,1% об., плотность 0,805-0,812 г/см ³	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20°С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Жидкость темно-бурого цвета, в тонком слое прозрачная, горького вкуса. Сухой остаток – не менее 6%. Содержание спирта – не менее 54%. Тяжелые металлы – не более 0,01%.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – не менее 2-х лет.

Применение: слабительное.

Краткое описание технологии получения экстракта крушины жидкого 1:1 по 30 мл

Жидкий экстракт крушины готовят методом перколяции.

Состав (ГФ X, С. 258):

Кора крушины измельченная – 1000,0 г

Спирт 70% - до получения 1 л экстракта

Рабочая пропись:

Кора крушины измельченная – 60,0 г

Спирт 70% – до получения 60 мл экстракта

Расчет количества сырья и экстрагента для приготовления жидкого экстракта крушины проводят, исходя из следующих данных: $K = 1,5$, $n = 4$, крепость спирта-ректификата – 96%.

Получение вытяжки.

Жидкий экстракт крушины готовят методом перколяции.

60,0 г коры крушины, измельченной до размера частиц 0,5-7,0 мм, помещают в колбу с притертой пробкой, увлажняют 120 мл 70% спирта, тщательно перемешивают и оставляют для набухания на 4-6 ч. Затем на дно стеклянного перколятора помещают 3-4-слойный кусочек марли и на него плотно укладывают набухшую кору, утрамбовывая стеклянной палочкой, сверху помещают кружочек фильтровальной бумаги или марли с грузом.

Для удаления воздуха, находящегося между частицами сырья, открывают кран и быстро вытекающую жидкость из перколятора в приемник заливают обратно в перколятор. Кран закрывают, и сырье доливают экстрагентом до «зеркала» толщиной 1-2 см. Перколятор сверху закрывают двойным слоем полиэтилена и оставляют для настаивания 24 часа. По истечении указанного времени начинают перколяцию с рассчитанной скоростью (см. «Настойки», обучающую задачу 5).

Вытяжку сливают в два сборника. В первый собирают 85% перколята, в пересчете на массу взятого сырья.

$$60,0 - 100\%$$

$$x - 85\%$$

$$x = \frac{60 \cdot 85}{100} = 51,0 \text{ мл}$$

Собранное извлечение переливают в склянку с притертой пробкой и делают надпись «Перколятор №1».

Во второй сборник сливают вытяжку до полного расхода экстрагента, переносят в круглодонную колбу и отгоняют спирт.

Вытяжку упаривают под вакуумом до густой консистенции и после охлаждения смешивают с первым перколятом. Полученный экстракт сливают в мерный цилиндр, измеряют объем и доводят до 60 мл 70% спиртом, а затем оставляют на двое суток при температуре 10°C для очистки от балластных и сопутствующих веществ. Отстоявшуюся прозрачную часть извлечения фильтруют через двойной складчатый фильтр, разливают по 30 мл, укупоривают и маркируют согласно НД.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификации. Контроль качества готовой продукции – согласно ГФУ (см. информационный материал).

Делают заключение о соответствии показателей качества готовой продукции требованиям НД.

Из отработанного сырья рекуперировать спирт промыванием водой.

Задание №2. Приготовление жидкого экстракта крапивы

Производственная рецептура *Extracti Urticae fluidum 1:1*

Экстракт крапивы жидкий 1:1 во флаконах по 30 мл

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Листья крапивы	ГФ X, С. 188, С. 858 ГФ XI, вып. 2, С. 274	Экстрактивных веществ не менее 18%, влажность не более 14%, дубильных веществ не менее 3,7%	60,0

Продолжение таблицы

2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, доп. 1, С. 339	Не менее 95,1% об., плотность 0,805-0,812 г/см ³	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20 ⁰ С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость бурого цвета с чуть заметным зеленоватым оттенком слабогорького вкуса. Сухой остаток – не менее 7%. Содержание спирта – не менее 41%. Тяжелые металлы – не более 0,01%. Хранение – в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности – не менее 3-х лет. Применение: кровоостанавливающее средство.

Краткое описание технологии получения экстракта крапивы жидкого 1:1 по 30 мл

Состав (ГФ Х, С. 178):

Листьев крапивы крупноизмельченные (размер частиц 2-10 мм) - 1000,0 г

Спирт 50% - до получения 1 л экстракта

Рабочая пропись:

Листья крапивы крупноизмельченные (размер частиц 2-10 мм) - 60,0 г

Спирт 50% - до получения 60 мл экстракта

Расчет количества сырья и экстрагента для приготовления жидкого экстракта крапивы проводят исходя из следующих данных: $K = 2$, $n = 5$, крепость спирта-ректификата – 96,2%.

Получение вытяжки.

Жидкий экстракт крапивы готовят методом перколяции (см. информационный материал).

Извлечение фильтруют через двойной складчатый фильтр, разливают по 30 мл во флаконы, укупоривают и маркируют согласно НД.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификации. Контроль качества готовой продукции – согласно ГФУ (см. информационный материал).

Делают заключение о соответствии показателей качества готовой продукции требованиям НД.

Из отработанного сырья рекуперировать спирт промыванием водой.

Задание №3. Приготовление жидкого экстракта калины

Производственная рецептура *Extracti Viburni fluidum 1:1*

Экстракт калины жидкий 1:1 во флаконах по 10 мл

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рецептуре
1.	Кора калины	ГФ X, С. 185, ГФ XI, вып. 2, С. 235	Действующих веществ не менее 4%, экстрактивных веществ не менее 18%, влажность не более 14%	60,0
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, доп. 1, С. 339	Не менее 95,1% об., плотность 0,805-0,812 г/см ³	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20 ⁰ С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Жидкость темно-бурого цвета, в тонком слое прозрачная, слабого ароматного запаха. Сухой остаток – не менее 13%. Содержание спирта – не менее 44%. Тяжелые металлы – не более 0,01%.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 3 года.

Применение: кровоостанавливающее, главным образом при маточных кровотечениях.

**Краткое описание технологии получения экстракта калины жидкого
1:1, во флаконах по 10 мл**

Состав (ГФ X, С. 180):

Кора калины измельченная (размер частиц 0,5-7,0 мм) – 1000,0 г

Спирт 50% – до получения 1 л экстракта

Рабочая пропись:

Кора калины измельченная (размер частиц 0,5-7,0 мм) – 60,0 г

Спирт 50% – до получения 60 мл экстракта

Расчет сырья и экстрагента для приготовления жидкого экстракта калины проводят, исходя из следующих данных: $K = 1,5$, $n = 6$, крепость спирта-ректификата – 95,5%.

Получение вытяжки. Жидкий экстракт калины готовят методом перколяции и вихревой экстракции (см. информационный материал).

Берут 60,0 измельченной коры калины (0,5-7,0 мм), помещают в стакан аппарата «Микроизмельчитель тканей РТ-2» и заливают 50% этанолом. Экстрагируют сырье со скоростью вращения мешалки 3000-5000 об/мин в течение 10 мин, затем выключают электромешалку и оставляют на 15 мин. Экстрагирование повторяют еще 3 раза. Вытяжки объединяют, перемешивают и отстаивают при температуре 10°C в течение 3 суток.

Очистку вытяжки проводят фильтрованием через сухой складчатый фильтр. Фасуют по 10 мл во флаконы темного стекла с пластмассовой пробкой и навинчивающимся колпачком.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. Контроль качества готовой продукции – согласно НД (см. информационный материал).

Делают заключение о соответствии показателей качества готовой продукции требованиям НД.

Из отработанного сырья рекуперировать спирт промыванием водой.

Контрольные вопросы

1. Характеристика и классификация экстрактов.
2. Стадии в производстве жидких экстрактов. Соотношение сырье–экстрагент.
3. Методы получения вытяжек в производстве жидких экстрактов.
4. Ускоренная дробная мацерация по типу ВНИИФ.
5. Перколяция в производстве жидких экстрактов.
6. Реперколяция, ее модификации и преимущества.
7. Способы получения жидких экстрактов-концентратов для приготовления настоев и отваров.
8. Очистка вытяжек.
9. Типы фильтров для фильтрования водно-спиртовых извлечений.
10. Контроль качества жидких экстрактов.

Лабораторное занятие № 5

Тема: *Производство густых и сухих экстрактов*

Цель: *Научиться готовить густые и сухие экстракты разными способами; изучить оборудование для сгущения и сушки жидких вытя-*

жек. Научиться оценивать качество густых и сухих экстрактов в соответствии с требованиями ДФУ.

Вопросы для самоподготовки

1. Характеристика основных групп БАВ, находящихся в растениях.
2. Особенности извлечения БАВ из растительного сырья.
3. Кинетика процессов сгущения и сушки экстракционных препаратов.

Информационный материал

Густые экстракты (*extracta spissa*) –концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, представляющие собой вязкие массы с содержанием влаги не более 25% (согласно ГФ XI и ГФУ) или не более 30% (согласно требованиям Европейской и Британской Фармакопеи). Густые экстракты чаще всего применяют как субстанции для производства готовых лекарственных форм (капсул, таблеток, суппозиториев, сиропов, эликсиров, бальзамов, мазей и др.).

Сухие экстракты (*extracta sicca*) – твердые лекарственные формы или субстанции, получаемые путем экстракции лекарственного растительного (животного) сырья с последующим удалением экстрагента и содержащие не более 5% влаги.

Производство густых и сухих экстрактов включает следующие стадии: подготовку лекарственного растительного сырья и экстрагента, экстрагирование лекарственного сырья, очистку вытяжки, сушку сгущенной вытяжки; стандартизацию, фасовку, упаковку, маркировку (см. технологическую блок-схему производства густых и сухих экстрактов).

Производство сухих экстрактов дополнительно включает стадию сушки вытяжки, которая осуществляется либо после сгущения, либо вместо нее, непосредственно после стадии очистки.

Подготовка лекарственного растительного сырья и экстрагента.

Сырье измельчают до требуемой величины частиц. В качестве экстрагентов используют воду очищенную (в некоторых случаях горячую), водные растворы аммиака, хлороформную воду, этанол различных концентраций, органические растворители: метанол, этилацетат, хлороформ, метиленхлорид, бензин, дихлорэтан, ацетон, редко – эфир. Перспективными экстрагентами являются сжиженные газы (СО₂, хладоны, пропан-бутан и др.), сверхкритические флюиды. Их подготовка включает операции конденсации и перевода при соответствующем давлении и температуре в сжиженное либо сверхкритическое состояние.

Экстрагирование лекарственного растительного сырья. Извлечения в производстве густых и сухих экстрактов получают следующими способами:

- различными вариантами ремацерации;
- перколяцией;
- реперколяцией;
- циркуляционным экстрагированием;
- противоточным экстрагированием в батарее перколяторов с циркуляционным перемешиванием сырья и экстрагента;
- экстрагированием с измельчением сырья в среде экстрагента;
- вихревой экстракцией;
- экстрагированием с использованием электромагнитных колебаний, ультразвука, электрических разрядов, электроплазмолиза, электролиза и др.;
- экстрагированием сжиженными газами (СО₂, хладонами различных марок, пропан-бутаном, реже жидким аммиаком);
- экстрагированием сверхкритическими флюидами (СКФ) (чаще всего СК-СО₂, реже СК-этиленом, СК-трифторметаном).

Очистка вытяжек. Проводится кипячением, спиртоочисткой, адсорбцией или их комбинацией.

Спиртоочистка проводится с предварительным упариванием вытяжек до половинного объема по отношению к массе исходного сырья. После охлаждения к ней добавляют двойной объем крепкого (95-96%) этанола. Все тщательно перемешивают и оставляют на 5-6 дней при температуре не выше 10°C. Отстоявшийся слой сливают с осадка и фильтруют. Очищенную вытяжку, при необходимости, подвергают дальнейшему сгущению.

Сгущение (концентрирование) вытяжки. Очищенные вытяжки упаривают под вакуумом при температуре 50-60°C до требуемой консистенции. Из многочисленных конструкций выпарных аппаратов в фитохимическом производстве нашли применение роторный прямоточный испаритель, циркуляционный вакуум-выпарной аппарат «Симакс», пенный испаритель, так как они характеризуются эффективностью в работе, надежностью, малой энергоемкостью и удобством в обслуживании. Их устройство и принцип работы подробно описаны в учебнике.

Высушивание очищенных вытяжек проводят с предварительным сгущением и без него.

Сушку предварительно сгущенной вытяжки проводят под вакуумом в сушильных шкафах при разрежении 0,08-0,09 МПа. В процессе сушки объем продукта увеличивается в несколько десятков раз. Эту рыхлую легкую массу в виде коржей размалывают в шаровой мельнице. Высушивание проводят также в *барабанных вакуум-сушилках*. Сгущенная вытяжка подается потоком между барабанами, которые вращаются навстречу друг другу. Барабаны обогреваются изнутри. На поверхности барабанов образуется тонкая корочка продукта, которая затем размалывается.

Высушивание жидких вытяжек осуществляется в распылительных или сублимационных (лиофильных, молекулярных) сушилках. Сублима-

ционная сушка применяется для термолабильных веществ и состоит из трех фаз: предварительного замораживания, сублимации льда, удаления пара при температуре выше 0 °С.

В распылительных сушилках жидкая вытяжка распыляется в виде мелкодисперсных капель в рабочей камере. Навстречу падающим каплям в нижней части рабочей камеры подается горячий воздух с температурой 150-200°С. Влага испаряется, а высушенный продукт с температурой 50-60°С поступает в приемник сушилки и выгружается

Стандартизация. Стандартизацию густых и сухих экстрактов проводят в соответствии с требованиями ГФУ по показателям: органолептические свойства (цвет, запах), качественные реакции, содержание действующих веществ, влажность (для густых - не более 25%; для сухих – не более 5%), тяжелые металлы (не более 0,01%), остаточное содержание органических растворителей (ДФУ, р. 5.4), микробиологическая контаминация.

Упаковка. Фасовка. Маркировка. Густые экстракты в сухом воздухе подсыхают и становятся твердыми, а во влажном – отсыревают и плесневеют, поэтому они требуют герметичной упаковки в мелкоемкие широкогорлые банки. Сухие экстракты гигроскопичны, поэтому их так же фасуют в широкогорлые банки малой емкости и герметически укупоривают.

Маркируют согласно требованиям НД.

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте.

Обучающие задачи

1. Сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 50,0 г густого экстракта с влажностью 25% из следующего растительного сырья, учитывая, что $n = 5$; $K = 3$:

а) корней с корневищами валерианы, содержащих 25% экстрактивных веществ, извлекаемых 40% этанолом методом перколяции;

б) корня одуванчика, содержащего 40% экстрактивных веществ, из-

влекаемых хлороформной водой методом бисмацерации;

в) неочищенных корней с корневищами солодки, содержащих 40% экстрактивных веществ, извлекаемых 1% водным раствором аммиака методом бисмацерации.

2. Сколько воды следует упарить из 200,0 кг густого экстракта, содержащего 29% влаги?

3. Получено 350,0 кг густого экстракта с влажностью 15%. Как получить стандартный препарат по содержанию влаги?

4. Рассчитайте количество растительного сырья для приготовления 200,0 г густого экстракта? Сколько необходимо экстрагента?

5. Рассчитайте количество сырья и экстрагента для получения 3,0 кг сухого экстракта красавки.

6. Как привести к норме 500,0 г сухого экстракта солодки, содержащего 9% влаги?

Примеры решений

1. Экстрактивных веществ в 50 г густого экстракта:

100 г – 75 г экстрактивных веществ

50 г – X_1 $X_1 = 37,5$ г экстрактивных веществ.

Корней с корневищами валерианы для получения 37,5 г экстрактивных веществ необходимо:

100 г – 25г

X_2 – 37,5 $X_2 = 150$ г корней с корневищами валерианы.

Аналогично находят, что корней одуванчика требуется 93,75 г; неочищенных корней и корневищ солодки 93,75 г.

Количество экстрагента находят по формуле (6): например, для корней и корневищ валерианы (при $n = 5$; $K = 3$):

$$V = 150 \times 5 + 150 \times 3 = 1200 \text{ мл } 40\% \text{ этанола.}$$

Для корня одуванчика и корней с корневищами солодки экстрагент делят на две порции: 468,75 и 281,25 мл, что соответствует 5/8 и 3/8 ча-

стям общего количества экстрагента.

2. В полученном экстракте экстрактивных веществ будет:

100 – 71 г экстрактивных веществ

200 – X_1 $X_1 = 142$ кг экстрактивных веществ.

Экстракта со стандартной влажностью получается:

100 – 75 кг

$X_2 - 142$ кг $X_2 = 189,3$ кг

Следует выпарить: $200 - 189,3 = 10,7$ кг воды.

3. Экстрактивных веществ в 350 кг экстракта:

100 – 85

350 – X_1 $X_1 = 297,5$

Стандартного экстракта с влажностью 25% из 297,5 кг экстрактивных веществ должно быть получено:

100 – 75

$X_2 - 297,5$ $X_2 = 396,7$ кг

Воды нужно добавить: $396,7 - 350 = 46,7$ кг

4. Количество алкалоидов в 200 г стандартного густого экстракта красавки (1,5%):

100 – 1,5

200 – X_1 $X_1 = 3$ г

В каком количестве сырья (с содержанием алкалоидов 0,35%) будет содержаться 3 г алкалоидов:

100 г – 0,35 г

$X_2 - 3$ г $X_2 = 857$ г

Экстрагент рассчитываем по формуле (6): при $n = 5$, $K = 3$ получим:

$$V = 857 \times 5 + 857 \times 3 = 6856 \text{ мл } 20\% \text{ этанола.}$$

5. В 3 кг сухого экстракта красавки алкалоидов в пересчете на гиосциамин (норма 0,7-0,8%) содержится:

100 – 0,75

$$3 - X_1 \quad X_1 = 22,5 \text{ г алкалоидов}$$

В каком количестве травы красавки (норма не менее 0,33%) содержится 22,5 г алкалоидов?

$$100 - 0,3$$

$$X_2 - 22,5 \quad X_2 = 7,5 \text{ кг}$$

Количество экстрагента находят по формуле (6), (при $n = 5$, $K = 3$):

$$V = 7,5 \times 5 + 7,5 \times 3 = 60 \text{ л.}$$

6. Экстрактивных веществ в 500 г экстракта с влажностью 9%:

$$100 - 91$$

$$500 - X_1 \quad X_1 = 455 \text{ г экстрактивных веществ.}$$

При влажности 5% 455 г экстрактивных веществ будут весить:

$$100 - 95$$

$$X_2 - 455 \quad X_2 = 478,95 \text{ г.}$$

Необходимо досушить до массы 478,95 г.

Контрольные задачи

1. Сколько сырья и экстрагента потребуется для приготовления 130,0 г густого экстракта со стандартной влажностью, если листья трилистника водяного содержат 26% экстрактивных веществ, извлекаемых кипящей водой методом бисмацерации?

2. Как довести 68,0 кг густого экстракта, содержащего 31% влаги до стандартного?

3. Получено 175,0 кг густого экстракта с влажностью 18%. Как довести препарат до стандартной влажности 25%?

4. Рассчитайте количество сырья и экстрагента, необходимых для получения 265,0 г сухого экстракта солодки.

5. Сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 1,7 кг сухого экстракта красавки?

6. Как привести к норме 435,0 г сухого экстракта ревеня, содер-

жащего 7,5% влаги?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление густого экстракта солодки

Производственная рецептура *Extracti Glycyrrhizae spissum*

Экстракт солодки густой

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов Г и мл по рабочей прописи
1.	Корень солодки	ГФ Х, С. 573	Экстрактивных веществ не менее 25%, влаги не более 14%, содержание глицирризиновой кислоты не менее 6%	56,25
2.	Раствор аммиака	ГФУ, С. 314	9,5-10,5%	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20°C; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию

Описание. Густая масса бурого цвета, слабого своеобразного запаха и приторно сладкого вкуса. При взбалтывании с водой образует коллоидный, сильно пенящийся раствор. Влагит – не более 25%. Тяжелые металлы – не более 0,01%. Содержание глицирризиновой кислоты – не менее 14%.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 3 года.

Применение: корректирующее и отхаркивающее. При изготовлении пилюль как формообразующее вещество.

Краткое описание технологии получения экстракта солодки густого

Состав (ФС 42-2614-89):

Солодковый корень изрезанный – 100,0 г

Раствор аммиака 0,25% – достаточное количество

Рабочая пропись:

Солодковый корень изрезанный – 56,25 г

Раствор аммиака 0,25% – 450 мл

Расчет количества сырья и экстрагента (см. обучающую задачу №1).

Приготовление. Технологический процесс включает получение вытяжки, очистку, сгущение, стандартизацию, фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции.

Расчет количества экстрагента для приготовления жидкой вытяжки производят, исходя из следующих данных: $K = 2,5$, $n = 8$.

Получение вытяжки проводят методом бисмацерации. Первый раз настаивают с пятикратным количеством экстрагента в течение 48 ч, второй раз – с трехкратным количеством в течение 24 ч.

Очистку вытяжки осуществляют кипячением в течение 2-3 ч с последующим добавлением 5% бентонита (адсорбция), отстаиванием и фильтрованием.

Сгущение вытяжки. Осветленную жидкость, очищенную от белковых и слизистых веществ, сгущают под вакуумом до содержания влаги 25%.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. Контроль готовой продукции – согласно НД (см. информационный материал).

Фасовка. Упаковка. Расфасовывают густой экстракт солодки в широкогорлые склянки и герметически укупоривают.

Маркировка. Согласно НД.

Задание №2. Приготовление густого экстракта полыни

Производственная рецептура Extracti Absinthii spissi

Экстракт полыни густой

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Трава полыни горькой мелкоизрезанная	ГФ X, С. 232 ГФ XI, вып. 2, С. 303	Горечи не менее 0,3%, эфирных масел 0,5%, влаги не более 13%, экстракционных веществ, извлекаемых 70% спиртом, не менее 20%.	112,5
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, доп. 1, С. 339	Не менее 95,1% об., плотность 0,805-0,812 г/см ³	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20 ⁰ С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Густая масса темно-бурого цвета, со специфическим запахом, горького вкуса. Влаг – не более 25%. Тяжелые металлы – не более 0,01%.

Хранение – в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: горечь для возбуждения аппетита и улучшения деятельности органов пищеварения.

Краткое описание технологии получения экстракта полыни густого

Состав (ФС 42-1635-81):

Трава полыни горькой мелкоизрезанная – 100,0 г

Воды хлороформной (1:200) и спирта 95% – достаточное количество

Рабочая пропись:

Трава полыни горькой мелкоизрезанная – 112,5 г

Вода хлороформная – 900 мл

Спирт 95% – достаточное количество.

Приготовление. Технологический процесс включает: получение вытяжки, очистку, сгущение, стандартизацию, фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции.

Расчет количества экстрагента для приготовления жидкой вытяжки проводят, исходя из следующих данных: $K = 2,5$, $n = 8$.

Получение вытяжки проводят методом перколяции водой, содержащей 0,5% хлороформа до истощения сырья, что определяется по отсутствию горечи в последних порциях извлечения.

Очистку вытяжки проводят с помощью спирта (спиртоочистка). Для этого вытяжку концентрируют в вакуум-выпарном аппарате до количества исходного растительного сырья, после чего фильтруют. К охлажденной профильтрованной вытяжке добавляют равный объем 95% этанола. При этом в осадок выпадают белки, слизи, пектины и другие ВМС, хорошо растворимые в воде, в то время как действующие вещества – гликозиды (абсинтин и анабсинтин) остаются в растворе. Смесь отстаивают в течение 24 ч и фильтруют на нутч-филт্রে.

Сгущение вытяжки. Очищенную вытяжку сгущают в вакуум-выпарном аппарате до консистенции густого экстракта.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. *Контроль готовой продукции* – согласно НД.

Фасовка. Упаковка. Расфасовывают густой экстракт в широкогорлые склянки и хорошо укупоривают.

Маркировка. Согласно НД.

Задание №3. Приготовление экстракта крушины сухого

Производственная рецептура Extracti Frangulae sicci

Экстракт крушины сухой

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Кора крушины	ГФ X, С. 183, ГФ XI, вып. 2 С. 230	Экстрактивных веществ не менее 20%, влаги не более 15%, содержание производных антрацена не менее 4,5%	24,8
2.	Спирт этиловый ректификат в.о.	ГФУ, доп. 1, С. 339	Не менее 95,1% об., плотность 0,805-0,812 г/см ³	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20 ⁰ С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Сухой порошок буровато-красного цвета, горького вкуса. Влаг – не более 5%. Тяжелые металлы – не более 0,01%. Содержание производных антрацена в готовом продукте не менее 2,7%.

Хранение – в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: слабительное; выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,2 г.

Краткое описание технологии получения экстракта крушины сухого

Состав (ГФ X, ст. 258):

Кора крушины измельченная – 100,0 г

Спирт 70% – достаточное количество

Рабочая пропись (на 20,0 г сухого экстракта):

Кора крушины измельченная – 24,8 г

Спирт 70% – рассчитанное количество

Приготовление. Технологический процесс включает: получение вытяжки, очистку, сгущение, стандартизацию, фасовку, упаковку и маркировку.

Расчет количества экстрагента для приготовления жидкой вытяжки проводят, исходя из следующих данных: $K=1,5$, $n=4$.

Получение вытяжки проводят методом перколяции.

Очистку вытяжки проводят отстаиванием при температуре не выше 10°C в течение 3-4 суток, с последующей фильтрацией сначала осветленного слоя, затем осадка.

Упаривание извлечений. Из очищенного извлечения сначала отгоняют спирт, а водный остаток сгущают в вакуум-выпарном аппарате до консистенции густого экстракта (при разрежении не выше 600-700 мм рт. ст.), который передают на сушку.

Сушку густого экстракта проводят в полочных вакуум-сушильных шкафах при температуре 50-60°C до получения сухого порошка, который измельчают, просеивают и стандартизируют.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль готовой продукции – согласно НД.

Фасовка. Упаковка. Стандартный экстракт расфасовывают в широкогорлые мелкые склянки, герметично укупоривают.

Маркировка. Согласно НД.

Из отработанного сырья рекуперировать спирт вытеснением водой.

Задание №4. Приготовление экстракта солодки сухого

Производственная рецептура Extracti Glycyrrhizae siccum

Экстракт солодки сухой

Спецификации на исходное сырье и экстрагенты

№ п/п	Сырье и экстрагенты	НД	Содержание, %	Количество компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Корень солодки	ГФ Х, С. 573	Экстрактивных веществ не менее 25%, влаги не более 14%, содержание глицирризиновой кислоты не менее 6%	52,3
2.	Раствор аммиака	ГФУ, С. 314	9,5-10,5%	
3.	Вода очищенная	ГФУ, доп. 1, С. 308	Удельная электропроводность – не более 4,3 мкСМ/см при 20 ⁰ С; общее содержание органического углерода не более 0,5 мг/л	

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Сухой мелкий порошок буровато-желтого цвета, слабого своеобразного запаха и приторно сладкого вкуса. При взбалтывании с водой образует коллоидный, сильно пенящийся раствор. Влаг – не более 5%. Тяжелые металлы – не более 0,01%. Содержание глицирризиновой кислоты – не менее 17%.

Хранение – в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: корректирующее и отхаркивающее. Используется для приготовления сиропов и лакричного эликсира.

Краткое описание технологии получения экстракта

солодки сухого

Состав (ФС 42-2614-89):

Солодковый корень изрезанный – 100,0 г

Раствор аммиака 0,25% – достаточное количество

Рабочая пропись:

Солодковый корень изрезанный – 52,3 г

Раствор аммиака 0,25% – 418,5 мл

Приготовление. Технологический процесс включает: получение вытяжки, очистку, сгущение, стандартизацию, фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции.

Расчет количества экстрагента для приготовления жидкой вытяжки проводят, исходя из следующих данных: $K=2,5$, $n=8$.

Стадии получения, очистки и сгущения вытяжки проводят как же, как и при получении густого экстракта, т.е. методом бисмацерации.

Сушку осуществляют в вакуум-сушильном шкафу при 50-60°C, после чего сухую массу превращают в порошок.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. Контроль готовой продукции – согласно НД (см. информационный материал).

Фасовка. Упаковка. Стандартный экстракт расфасовывают в широкогорлые мелкыемкие склянки и герметически укупоривают.

Маркировка. Согласно НД.

Контрольные вопросы

1. Определение и характеристика густых и сухих экстрактов.
2. Стадии производства густых экстрактов.
3. Стадии производства сухих экстрактов.
4. Экстрагенты, применяемые в производстве густых и сухих экстрактов. Требования к ним.
5. Особенности экстрагирования в производстве эфирных и хлороформных экстрактов. Используемое оборудование, принцип его работы.

6. Применение сжиженных газов в производстве густых и сухих экстрактов.
7. Способы очистки густых и сухих экстрактов.
8. Сгущение извлечений. Используемое оборудование, принцип работы.
9. Сушка извлечений. Используемое оборудование, принцип работы.
10. Стандартизация густых и сухих экстрактов.
11. Упаковка и хранение густых и сухих экстрактов.

Смысловой модуль 2. Состав ампульного стекла. Инъекционные растворы. Приготовление инфузионных растворов. Лекарственные препараты для применения в офтальмологии.

Лабораторное занятие №6

 **Тема:** *Состав ампульного стекла, определения его качества. Определение качества ампульного стекла. Подготовка ампул к наполнению. Требования GMP к производству препаратов для парентерального использования.*

Цель: *Изучить состав ампульного стекла, методы промышленного производства ампул; уметь определять основные показатели качества ампульного стекла различными методами; приобрести практические навыки подготовки ампул к наполнению. Рассмотреть основные положения производства лекарственных препаратов для парентерального использования в соответствии с требованиями GMP.*

Вопросы для самоподготовки

1. Какие виды первичной упаковки парентеральных препаратов используются фармацевтической промышленностью?
2. Назовите химические вещества и их соединения, которые входят в состав ампульного стекла.
3. Какие полимерные материалы используются для изготовления первичной упаковки парентеральных препаратов?

Информационный материал

Лекарственные препараты для парентерального применения выпускаются в специальных первичных упаковках, изготовленных на основе

стекломассы (ампулы, флаконы) или полимерных материалов (флаконы, гибкие контейнеры, шприц-ампулы).

Ампула представляет собой однодозовую стеклянную капсулу различной вместимости (объема), состоящую из корпуса (расширенная часть) и одного или двух капилляров, предназначенная для хранения и транспортировки парентерального лекарственного препарата и обеспечивающая сохранение его стерильности в течение длительного времени. Украинская промышленность выпускает ампулы объемом 1, 2, 3, 5, 10 и 20 мл. Наиболее распространенными являются ампулы объемом от 1 до 5 мл. В отличие от ампулы, флакон – типичный представитель многодозовых контейнеров объемом от 50 до 500 мл.

Неотъемлемой составляющей технологического процесса выступает контроль качества ампульного стекла, который предусматривает проведение испытаний химической и термической стойкости, наличие остаточного напряжения, легкоплавкость, механическую прочность, силу излома цветного кольца ампулы, радиальное биение и др.

Химическая стойкость стекла в некоторых случаях может быть определена уже по внешнему виду ампул. При хранении на стекле образуется пленка влаги, которая постепенно способствует переходу силикатов в щелочи. При взаимодействии с водой на поверхности стекла, в первую очередь, происходит гидратация и гидролиз силикатов сопровождающийся переходом в раствор щелочей, которые образуются при гидролизе или которые присутствуют на поверхности стекла в свободном состоянии. Углекислота воздуха вступает во взаимодействие со щелочами, образуя карбонаты щелочноземельных металлов, которые выветриваются после высыхания водной пленки и оставляют грязный налет или кристаллы, особенно на внутренней поверхности ампул. Действие кислот, солей, щелочей не отличается от действия чистой воды. Причем сила действия щелочи зависит от концентрации. Разбавление кислоты при этом нейтрализует осно-

вание, которое перешло в раствор, ослабляя действие последнего. Такие ампулы считаются непригодными для использования.

Не существует ни одной марки стекла, которое бы не испытывало изменений при контакте с водой, кислотами, щелочами. Однако в стекле высокого качества выщелачивание происходит только на поверхности при условиях длительного действия контактирующей среды, тогда как в низшем по качеству стекле это явление охватывает и глуболежащие слои. При этом различают общее выщелачивание, при котором происходит растворение всех составных частей стекла, и частичное, когда в раствор переходят отдельные компоненты стекла (в основном, щелочи).

Экспериментальным путем химическая стойкость ампульного стекла определяется одним из следующих методов: индикаторный (по изменению окраски), потенциометрический (по величине изменения рН); весовой (по изменению массы образца, за счет выщелачивания компонентов под действием воды). Следует отметить, что во всех методах в качестве контрольных растворов берутся вода для инъекций и растворы действующих веществ.

Промышленностью выпускаются различные марки ампульного стекла, которые отличаются по химической стойкости: нейтральное стекло I класса - УСП-1, НС-1 и НС-3; II класса — НС-2 и безборное АБ-1.

Подготовка ампул к наполнению их растворами включает следующие операции: вскрытие капилляров, набор ампул в кассеты, мойка ампул, их сушка, и стерилизация.

Вскрытие капилляров. Процесс вскрытия ампул состоит из двух этапов: нанесение режущим инструментом насечки на внешней поверхности капилляра и излома его в месте надреза. Надрез проводится с использованием карборундовых дисков или оселков на аппаратах различной конструкции.

Набор ампул в кассеты. Ампулы больших объемов (5, 10, 20 мл) в кассеты набирают вручную, малых объемов – автоматически.

Мойка ампул. Процесс включает операции мойки наружных и внутренних поверхностей ампул. Наружная мойка ампул осуществляется по большей части душированием горячей водой (50-60°C), содержащей растворенные моющие средства. Внутреннюю мойку ампул проводят вакуумным, термическим, ультразвуковым, контактно-ультразвуковым или пароконденсационным способами. На рис. 5. изображен полуавтомат для мойки ампул.

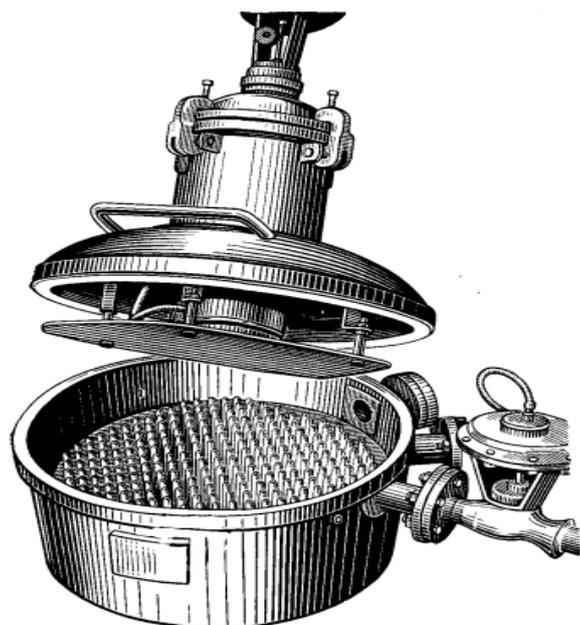


Рис. 5. Полуавтомат для мойки ампул.

Сушка и стерилизация ампул. Вымытые ампулы, после проверки на чистоту, сушат в сушильных шкафах горячим воздухом при температуре 120-130°C в течение 15-20 мин. На некоторых фармацевтических предприятиях операции сушки и стерилизации совмещаются, при этом используются туннельные камерные сушилки, в которых ампулы в кассетах перемещаются по цепному транспортеру в течение 25 мин. при нагревании

инфракрасными лучами (в сушильной части туннеля до 270 °С, а в стерилизующей части до 300 °С).

Требования к производству высококачественных стерильных препаратов изложены в правилах надлежащей производственной практики GMP.

Надлежащая производственная практика (НПП) – это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция производится и контролируется в соответствии со стандартами качества и отвечает своему назначению.

В Украине принят к выполнению вариант, основой которого является GMP ЕС, а переход к производству фармацевтических препаратов в соответствии с принципами и правилами GMP в нашей стране проходит поэтапно.

Для обеспечения всех показателей качества готовой стерильной продукции должны создаваться специальные условия, рекомендованные для проведения технологического процесса, чистоты производственных помещений, работы технологического оборудования, вентиляции и чистоты воздуха, системы подготовки основного сырья и вспомогательных материалов, для сведения к минимуму риска контаминации микроорганизмами, частицами или пирогенными веществами. Выдвигаются также определенные требования к персоналу, спецодежде и производственной санитарии.

Обучающие задачи

1. В производственном помещении ампульного цеха длиной 5 м, шириной 2,5 м и высотой 3 м определено 960 микроорганизмов. Определить класс чистоты воздушной среды такого помещения (по РД 64-125-91). Какие технологические операции можно проводить в данном производственном помещении?

2. Во время проведения определения термической стойкости партии, состоящей из 200 ампул не выдержали испытания 3 ампулы. Будет ли партия забракована?

Примеры решения

1. Для определения класса чистоты воздушной среды необходимо знать максимальное число частиц определенного размера в 1 л воздуха или максимальное количество микроорганизмов в 1 м³ воздуха.

1) Для того, чтобы определить объем такого помещения, необходимо:

$$5 \text{ м} \times 2,5 \text{ м} \times 3 \text{ м} = 37,5 \text{ м}^3$$

2) Зная, что в 37,5 м³ содержится 960 микроорганизмов, находим их количество в 1 м³: $\frac{960}{37,5} = 25,6$.

Данное количество микроорганизмов согласно РД 64-125-91 соответствует II-му классу чистоты воздушной среды. В данном помещении допускается проведение следующих операций: приготовление раствора и его фильтрация.

2. 1) Количество ампул, которое выдержало испытания на термическую стойкость:

$$200 - 3 = 197 \text{ амп.}$$

2) В процентах от контролируемой партии это составило:

$$200 \text{ амп.} - 100\%$$

$$197 \text{ амп.} - x \quad x = \frac{197 \times 100}{200} = 98,5\%$$

Таким образом, ампулы соответствуют требованиям термической стойкости (не менее 98% от исследуемой партии должно выдержать испытания).

Контрольные задачи

1. Определите класс ампульного стекла, если при определении химической стойкости сдвиг рН составил: 0,8; 1,2; 1,8.

2. При определении термической стойкости ампул, из взятых для анализа 500 ампул, не выдержали испытания 4 ампулы. Будет ли партия забракована?

3. При проверке термической стойкости 100 ампул из одной партии 24 оказалось лопнувшими. Чем объясняется низкая прочность ампул и возможно ли ее повысить?

4. В производственном помещении ампульного цеха длиной 7 м, шириной 3,5 м и высотой 5 м обнаружено 1035 микроорганизмов. Рассчитайте класс чистоты воздушной среды данного помещения (по РД 64-125-91). Какие технологические операции можно проводить в данном производственном помещении?

Лабораторная работа

Задание №1. Определение остаточных напряжений стекла

Испытания проводят поляризационно-оптическим методом в соответствии с ГОСТ 7329 используя полярископ-поляриметр ПК-125 ТУ 3-3.1032 или ПКС-250 ТУ 3-3.1223.

Предварительно промытое и высушенное стеклянное изделие (ампула, флакон) устанавливают на предметный столик. В окуляр через систему линз наблюдают окраску изделия в свете поляризованного луча. При отсутствии напряжений образец имеет фиолетовую окраску, аналогичную цвету светофильтра. При наличии напряжений в стекле через окуляр полярископа можно наблюдать различные цвета (голубой, зеленый, оранжевый, желтый), выступающие на общем фиолетовом фоне.

Рассчитывают разность хода лучей, D (нм) по формуле:

$$\Delta = \frac{\lambda \times \gamma}{180} = 3\gamma,$$

где: λ – длина волны при зеленом светофильтре (540 нм),

γ – угол поворота лимба анализатора, град.

Разность хода, отнесенную к 1см пути луча в стекле (Δ^1 млн⁻¹) вычисляют по формуле:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l},$$

где: l – длина пути луча в напряженном стекле, см.

Не допускается остаточное напряжение, дающее удельную разность хода Δ^1 более 8 млн⁻¹ (ТУ У 00480945-005-96).

Задание №2. Определение термической стойкости стеклянных ампул

Для определения термостойкости, берут 50 штук ампул, укладывают в кассету, выдерживают при температуре 18°С 30 мин, а затем помещают в сушильный шкаф не менее, чем на 15 мин при температуре, указанной в ГОСТ 17733. Кассету с ампулами выгружают из шкафа, быстро (за 5 сек) погружают в воду с температурой 20±1°С ниже уровня ее поверхности и выдерживают не менее 1 минуты.

Ампулы считаются термически стойкими, если после испытания не менее 98% ампул выдержали перепад температур, указанный в таблице и остались целыми.

Если результаты неудовлетворительны, испытания проводят на удвоенном количестве ампул той же партии и повторный результат считается окончательным.

Нормы перепада температур ампульного стекла при нагревании свыше 100°С

Марки стекла	Перепад температур, °С
АБ-1	110

Продолжение таблицы

НС-1	130
СНС-1	150
НС-3	160
УСП-1	Не менее 130

Задание №3. Определение химической стойкости ампульного стекла потенциометрически

Промытые ампулы дважды ополаскивают водой очищенной, наполняют свежеперегнанной водой очищенной, значение рН которой при потенциометрическом определении должно быть в пределах 5,8-6,2; запаивают (проверяют качество запайки) и стерилизуют в автоклаве при $120 \pm 1^\circ\text{C}$ и давлении 0,10-0,11 МПа в течение 30 мин. После охлаждения до температуры $20 \pm 5^\circ\text{C}$ за время, не превышающее 60 мин, снова определяют рН воды потенциометрически (с точностью до 0,1 единицы рН). Параллельно проводят не менее 3-х определений для ампул до 6 мл и 5 измерений для ампул вместимостью от 10 до 50 мл. Сдвиг рН воды не должен превышать для стекла марки УСП-1 – 0,8; НС-3 – 0,9; НС-1 – 1,3; НС-2 – 2,0; АБ-1 – 4,5.

Задание №4. Определение химической стойкости стекла индикаторным методом

Химическую устойчивость стекла можно определить по изменению окраски кислотно-основных индикаторов (метилового красного и фенолфталеина).

1. Предварительно вымытые ампулы заполняют кислым раствором метилового красного, запаивают и стерилизуют при 120°C в течение 30 мин. Ампулы, в которых после стерилизации индикатор изменил окраску, относятся ко второму классу. Если же видимых изменений не произошло – ампулы относятся к первому классу, где процессы выщелачивания незначительны.

2. Предварительно вымытые ампулы заполняют водой для инъекций с добавлением 1 капли 1% спиртового раствора фенолфталеина на каждые 2 мл воды, запаивают и стерилизуют при 120 °С в течение 30 мин. Ампулы, в которых изменение окраски не произошло, относятся к первому классу. Содержимое окрашенных ампул титруют 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной, по количеству которой определяется химическая стойкость ампульного стекла. Если ее израсходовано менее 0,05 мл – ампулы относятся ко второму классу, более 0,05 мл – ампулы считаются непригодными для хранения инъекционных растворов.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте состав ампульного стекла.
2. Назовите основные типы ампул и их особенности.
3. Какие операции предусмотрены на этапах изготовления ампул и их последующей обработки; какое оборудование при этом используется?
4. Какие параметры определяются при оценке качества ампульного стекла?
5. Что такое химическая стойкость ампульного стекла и какими методами она определяется?
6. На какие классы и марки делится ампульное стекло? По каким признакам?
7. Как возникает остаточное напряжение ампульного стекла? Как его устранить?
8. Какими методами определяется термическая стойкость ампульного стекла?
9. Охарактеризуйте способы мойки ампул, их сушку и стерилизацию.
10. Назовите основные положения GMP, касающиеся производства препаратов для парентерального применения (требования к технологическому процессу, помещениям, оборудованию и персоналу).

Лабораторное занятие №7

 **Тема:** *Приготовление растворов для инъекций, не требующих стабилизации.*

Цель: *Изучить технологию инъекционных растворов. Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции.*

Вопросы для самоподготовки

1. Массообъемный способ приготовления растворов для инъекций.
2. Классы чистоты воздушной среды производственных помещений для получения препаратов для парентерального применения.
3. Характеристика препаратов для парентерального применения и требования, предъявляемые к ним ГФУ.

Информационный материал

Технология производства инъекционных готовых лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями GMP и представляет собой сложный многостадийный технологический процесс, включающий как основные, так и вспомогательные работы. Принципиальная технологическая блок-схема получения инъекционных растворов включает такие стадии: подготовку производства, подготовку лекарственных и вспомогательных веществ, подготовку сосудов к наполнению, приготовление и очистку раствора, ампулирование раствора, стерилизацию, контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции.

Подготовка производства включает следующие операции:

- ✓ санитарная подготовка производственных помещений;
- ✓ подготовка стерильного вентиляционного воздуха;
- ✓ подготовка технологического оборудования и инвентаря;
- ✓ подготовка технологической одежды;
- ✓ подготовка персонала.

При подготовке необходимых веществ и растворителей должны быть учтены и выполнены требования НД (фармакопейная статья, МКК, технологические условия и ГОСТы).

Наиболее распространенным растворителем для получения инъекционных растворов является вода для инъекций.

Для непрерывной оценки качества получаемой воды используется измерение удельной электропроводности.

Одними из основных показателей качества воды для инъекций являются стерильность и апирогенность. Стерильность воды определяется методами, изложенными в статье «Стерильность» ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 69. Испытание пирогенности воды проводят биологическим методом, приведенным в статье «Пирогены» ГФУ, вып. 1, доп. 1, С. 107.

Наиболее широко распространенным методом получения воды очищенной (ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 389) и воды для инъекций (ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385) является дистилляция, т.е. процесс выпаривания с последующей конденсацией пара. При этом происходит фазовое превращение жидкости в пар, а затем снова в жидкость при конденсации. Для этого используют питьевую или обессоленную воду. Такой метод требует затрат большого количества энергии.

В настоящее время на многих заводах получают воду очищенную и воду для инъекций методами разделения через мембрану (*обратный осмос, ультрафильтрация, диализ, электродиализ, испарение через мембрану*). Эти методы основаны на использовании перегородок, обладающих селективной проницаемостью, благодаря чему возможно получение воды без фазовых и химических превращений. Преимуществом мембранных методов, все больше внедряемых в производство, является значительная экономия энергии. Расход ее при получении воды очищенной составляет (кВт час/м³): дистилляцией – 63,6; электролизом – 35,8; обратным осмосом – 3,7. Недостатком методов является опасность концентрационной поля-

ризации мембран и пор, что может вызвать прохождение нежелательных ионов или молекул в фильтрат.

НД предъявляет высокие требования к чистоте инъекционных растворов, что достигается фильтрованием. Среди большого количества фильтрующих установок используют нутч-, друк-фильтры, фильтры ХНИХФИ и др.

Для зарядки фильтра используют комбинированный фильтрующий слой: шелк, капрон, бязь, бельтинг, или же фильтрующие слои, состоящие из капрона, ткани ФПП-15 и плотной целлюлозы, фильтры для тонких осадков.

Для тонкой и стерилизующей фильтрации инъекционных растворов в фармацевтической практике применяют различные типы мембран, получаемые из нитроцеллюлозы, капрона, полипропилена, тефлона и др.

Так, в производстве инъекционных растворов на предприятиях Украины широкой популярностью пользуются мембранные фильтры «Мифил», которые выпускают в России и Эстонии.

Мембранные фильтры «Владипор», разработанные ВНИИ синтетических смол на основе триацетата целлюлозы, характеризуются незначительной сорбционной способностью, безвредностью и устойчивостью к жидким средам с интервалом величины рН от 1,0 до 10,0.

Фильтры «Миллипор» (США), изготовленные из тонких целлюлозных, тефлоновых, поливинилхлоридных и нейлоновых волокон, также обладают свойствами стерилизующей фильтрации.

Профильтрованный раствор передают на стадию ампулирования, которая включает операции наполнения и запайки ампул.

Наполнение ампул растворами проводят в помещениях класса чистоты А–С с соблюдением правил асептики и осуществляют тремя способами: вакуумным, шприцевым и пароконденсационным.

Преимуществом вакуумного способа наполнения ампул является высокая производительность: 30-50 тыс. ампул в час на одном аппарате.

Недостатки: неточность дозирования составляет $\pm 15\%$, на повторную фильтрацию подают раствора в три раза больше, чем расходуется его на заполнение ампул, значительно усложняется ампулирование растворов в токе инертных газов.

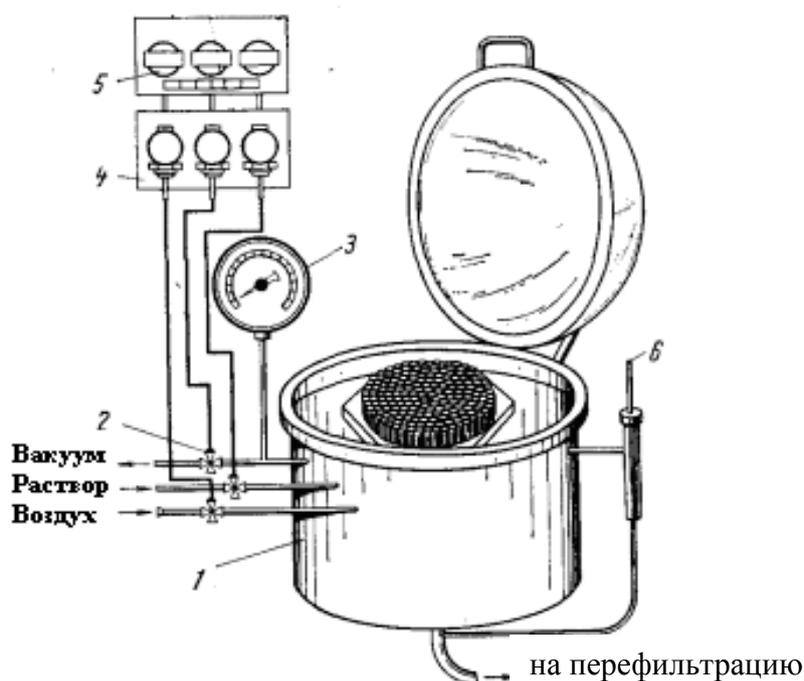


Рис. 6. Полуавтомат для наполнения ампул раствором:

1 – емкость с раствором; 2 – пневмомембранные клапаны; 3 – вакуумный датчик; 4, 5 – логические элементы; 6 – датчик уровня

Преимуществом шприцевого способа наполнения является высокая точность дозирования $\pm 2\%$, легко осуществляется газовая защита. В настоящее время все фармацевтические предприятия, выпускающие растворы для инъекций, проводят наполнение ампул шприцевым способом (рис. 7).

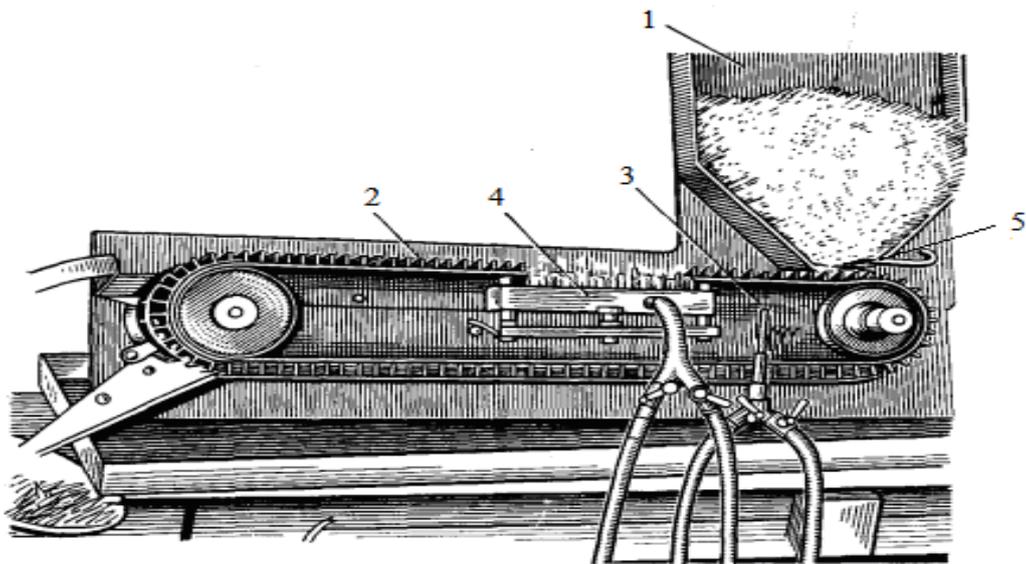


Рис. 7. Автомат для наполнения и запайки ампул:

- 1 - бункер, 2 – основной транспортер, 3 – горелка предварительного нагрева,
4 – горелка для запаивания; 5 – шприцевой дозатор

Фактический объем наполнения ампул и флаконов должен соответствовать нормам наполнения сосудов согласно ГФУ.

Операция запайки ампул (укупорка флаконов) является наиболее ответственной в технологическом процессе ампулирования, поскольку длительная во времени запайка приводит к браку продукции.

В настоящее время запайка ампул с помощью газовых горелок осуществляется двумя основными способами:

- оплавлением кончиков капилляров (рис. 7);
- оттяжкой капилляров.

В исключительных случаях может использоваться запайка электрическим нагревом или укупорка пластмассой.

Для укупорки инъекционных форм во флаконы используют пробки специальных сортов каучука и металлические колпачки.

Наполненные и запаянные сосуды подвергают стерилизации. В настоящее время существует три группы методов стерилизации:

- механические;

- химические;
- физические.

К механическим методам стерилизации относят стерильную фильтрацию с использованием глубинных и мембранных фильтров.

К химическим методам стерилизации относятся газовая стерилизация с применением стерилизантов, обладающих бактериостатическим или бактерицидным эффектом. Использование консервантов также условно можно отнести к методам химической стерилизации.

К физическим методам относятся виды стерилизации, вызванные физическими факторами: термическая (тепловая), радиационная, ультразвуковая, токами высокой частоты и СВЧ-излучением, УФ-излучением и др.

В зависимости от температурного режима и условий проведения тепловая стерилизация подразделяется на: автоклавирование, текущим паром, тиндализацию, воздушную стерилизацию.

В последнее время появились работы о возможности использования стерилизации инфракрасным, лазерным и электронным излучением. После положительного заключения о качестве готового продукта по всем показателям НД ампулы маркируют и упаковывают.

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для приготовления 200 мл 10% раствора натрия хлорида. Коэффициент увеличения объема 0,33 мл/г, а плотность 10% раствора 1,061 г/мл.

2. Составить рабочую пропись для получения 200 ампул объемом 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовление раствора ведут по массе, а плотность раствора 1,031 г/мл.

3. Приготовлено 500 мл 20% раствора АФИ. Анализ показал, что раствор содержит 22% препарата. Сколько необходимо добавить воды для инъекций для получения 20% стандартного раствора?

4. Приготовлено 500 мл инъекционного раствора. Анализ показал, что содержание лекарственного вещества составляет 19%. Сколько необходимо добавить АФИ для получения раствора стандартной концентрации (20%), плотность которого 1,073 г/мл?

Примеры решения

1. Рассчитывают количество натрия хлорида, необходимое для получения 200 мл 10% раствора:

100 мл – 10 г

200 мл – x

x = 20,0 г

В случае, если приготовление проводят в мерной посуде, рабочая пропись имеет следующий вид:

Натрия хлорид

- 20,0 г

Вода для инъекций «in bulk»

до 200,0 мл

Если приготовление проводят по массе, то количество воды для инъекций рассчитывают, используя *коэффициент увеличения объема* или *плотность раствора*.

Коэффициент увеличения объема показывает прирост объема раствора в мл при растворении 1 г вещества:

1 г – 0,33 мл

20 г – x

x = 6,60 мл

Объем воды для инъекций: $200 - 6,60 = 193,4$ мл.

Рабочая пропись:

Натрия хлорид

- 20,0 г

Вода для инъекций «in bulk»

- 193,4 мл

Для расчета количества воды для инъекций через плотность раствора находят массу 200 мл 10% раствора натрия хлорида:

$$200 \cdot 1,061 = 212,2 \text{ г}$$

Рассчитывают количество воды, необходимое для приготовления раствора:

$$212,2 - 20,0 = 192,2 \text{ г}$$

Рабочая пропись:

Натрия хлорид	- 20,0 г
Вода для инъекций «in bulk»	- 192,2 г

2. Определяют необходимый объем раствора для наполнения 200 ампул с учетом норм наполнения ампул емкостью 5 мл. Согласно ДФУ фактический объем для невязких жидкостей в такие ампулы будет составлять 5,3 мл, тогда:

$$200 \cdot 5,3 = 1060 \text{ мл.}$$

Рассчитывают количество натрия хлорида, необходимое для получения 1060 мл 0,9% раствора:

$$100 \text{ мл} - 0,9 \text{ г}$$

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

Находят массу 1060 мл 0,9% раствора натрия хлорида:

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

Рассчитывают количество воды, необходимое для приготовления раствора:

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

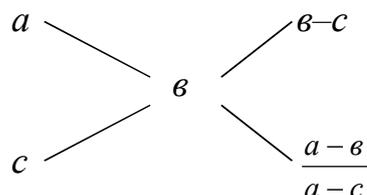
Рабочая пропись:

Натрия хлорид	- 9,54 г
Вода для инъекций «in bulk»	- 1083,32 г

3. Расчет можно проводить, используя правила смешивания (1) и по формуле (2).

1) Правила смешивания дают возможность рассчитать, в каких соотношениях следует взять растворы, чтобы получить раствор нужной концентрации, а также определить количество крепкого растворителя или

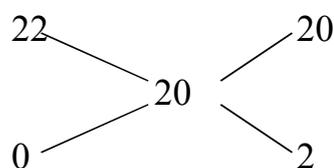
разбавителя, необходимое для получения раствора требуемой концентрации и рассчитывается по формуле:



где: a – концентрация крепкого раствора;

c – концентрация слабого раствора;

v – требуемая концентрация при условии, что $a > v > c$.



$$20 - 2$$

$$500 - x$$

$$x = 50 \text{ мл}$$

2) Расчет количества воды можно провести по формуле:

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

где V – объем раствора, мл; b – необходимая концентрация, %; c – фактическая концентрация, %; x – количество воды, необходимое для разбавления приготовленного раствора, мл.

4. Расчет количества твердого вещества (x) проводят по формуле:

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

Контрольные задачи

1. Составьте рабочую пропись для получения 50 л 10% раствора кальция глюконата. Коэффициент увеличения объема 0,50 мл/г, плотность 10% раствора 1,0441 г/мл.

2. Приготовлено 1000 мл раствора кальция хлорида. Анализ показал, что раствор содержит 12% лекарственного вещества. Сколько нужно добавить воды для инъекций для получения 10% стандартного раствора? Рассчитать по правилу смешивания и по формуле.

3. Приготовлено 1000 мл раствора кальция хлорида. Анализ показал, что содержание лекарственного вещества составляет 9%. Сколько нужно добавить АФИ для получения 10% стандартного раствора, плотность которого 1,0830 г/мл?

4. Составьте рабочую пропись для получения 1% раствора димедрола в ампулах по 1 мл в количестве 200 ампул ($K_{расч} = 1,002$).

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление раствора димедрола 1% для инъекций

Производственная рецептура *Solutionis Dimedroli pro injectionibus*

Раствор димедрола 1% для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид)	ГФУ, вып. 1, доп. 2, С. 429	100	10,0 г
2.	Вода для инъекций	ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385	pH 5,0-6,8	до 1 л
3.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. рН готового продукта 5,0 – 6,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Препарат должен быть стерильным – испытания проводят в соответствии с требованиями ГФУ. Препарат в условиях испытания не обладает анти-микробным действием. Прозрачность и цветность устанавливают в соответствии с требованиями ГФУ, с. 15.

Испытания на токсичность проводят в соответствии с требованиями ГФУ, С. 109.

Хранение – список Б; в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 3 года.

Применение: Основной представитель группы противогистаминных препаратов. Применяется как успокаивающее и снотворное средство .

Краткое описание технологии получения

1% раствора димедрола для инъекций в ампулах по 1 мл

Состав (ГФ Х, С. 468):

Димедрола – 10,0 г

Воды для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Димедрола –1,0 г

Воды для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с подготовки 10 ампул из нейтрального стекла к наполнению – вскрытия, мойки и сушки. Внутреннюю мойку ампул осуществляют с помощью лабораторной установки вакуумным или шприцевым способом. Сушку ампул проводят в сушильном шкафу при температуре 180°С.

Рассчитанное количество димедрола помещают в стерильную мерную емкость вместимостью 100 мл и растворяют в воде для инъекций. Полученный раствор доводят водой до метки и тщательно перемешивают.

Раствор корректируют по содержанию димедрола и рН, фильтруют и помещают в подготовленные ампулы.

Количественное определение проводят согласно ст. 226 ГФ СССР (содержание димедрола в 1 мл раствора должно быть 0,0097–0,0103).

Запайка ампул. Ампулы запаивают в пламени газовой горелки. Конец каждой ампулы вносят в зеленую зону пламени и поворачивают вокруг оси до полного оплавления капилляра.

Стерилизацию ампул осуществляют с применением насыщенного пара при избыточном давлении $0,11 \pm 0,02$ МПа с температурой $120 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Время стерилизации 8-15 мин в соответствии с указаниями регламента.

Контроль качества запайки ампул. После стерилизации горячие ампулы погружают в холодную, подкрашенную метиленовым синим, воду и оставляют на 2-3 мин. Если ампулы плохо запаяны или на них имеются трещины, то из-за разности давления окрашенный раствор проникает внутрь. Окрашенные ампулы отбраковывают, а остальные промывают очищенной водой, высушивают и проводят контроль на отсутствие механических примесей.

Отсутствие посторонних механических примесей проводят путем 100% просмотра ампул визуально на черном и белом фоне, с использованием электролампы в 60 Вт с рефлектором, на расстоянии 25 см от глаз.

В растворе не должно быть посторонних механических примесей (стекло, обугленные частицы органических волокон, волоски из материала и др.), видимых невооруженным глазом.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ГФ X, С. 468.

Маркировка и упаковка. На каждую ампулу наносят надпись, на которой указывают название раствора, его концентрацию и объем. Упаковывают в коробку, помещая в ячейки для каждой ампулы. На коробку накле-

ивают этикетку. На этикетке указывают предприятие-изготовитель (название препарата на национальном и латинском языках, концентрацию, объем раствора в ампуле).

Задание №2. Приготовление раствора мезатона для инъекций
Производственная рецептура Solutionis Mesatoni pro injectionibus
Раствор мезатона 1% для инъекций в ампулах по 1 мл
Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Мезатон (фенилэфрина гидрохлорид)	ГФУ, вып. 1, доп. 2, С. 566	не менее 98,5	10,0
2.	Глицерин	ГФУ, вып. 1, доп. 2, С. 409	не менее 99,0	60,0
3.	Вода для инъекций, насыщенная углекислым газом	ФС 42у-1-1201-01	рН 5,0-6,8 (апирогенная)	До 1 л
4.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость. рН готового продукта 4,3-6,0. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность (ГФУ с.101). Прозрачность – препарат должен быть прозрачным в соответствии с требованиями ГФУ. Цветность, пирогенность, токсичность – определяют в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – Список В. В прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: синтетический адреномиметический препарат. Применяют для повышения артериального давления, при подготовке к операциям и во время операций.

Краткое описание технологии получения

1% раствора мезатона для инъекций в ампулах

Состав:

Мезатон – 10,0 г

Глицерин – 60,0 г

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Мезатон – 1,0 г

Глицерин – 6,0 г

Вода для инъекций – до 100 л

Приготовление. Технологический процесс начинают с подготовки к наполнению 10 ампул из нейтрального стекла.

Согласно рабочей прописи отвешивают необходимое количество мезатона и глицерина, растворяют в стерильном мернике в половинном количестве воды для инъекций. Растворение проводят при перемешивании. Объем раствора доводят водой для инъекций до метки и тщательно перемешивают.

Количественное определение проводят согласно ГФ СССР X, с. 394.

Фильтрование. После доведения до стандартной концентрации раствор фильтруют через фильтр «Грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр (максимальный размер пор 0,3 мкм).

Наполнение ампул. Раствором наполняют стерильные ампулы нейтрального стекла (НС-3), при определенной глубине разряжения.

Запайку ампул осуществляют после заполнения.

Контроль запайки ампул и посторонних механических включений проводят идентично раствора димедрола.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ГФ СССР X.

Маркировка и упаковка (см. лабораторную работу выше).

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте основные стадии технологического процесса производства инъекционных растворов. Приведите технологическую блок-схему.

2. Назовите способы получения воды очищенной и воды для инъекций, а также используемое оборудование.

3. Охарактеризуйте способы очистки инъекционных растворов. Поясните принцип работы нутч-, друк- и мембранных фильтров.

4. Дайте определение способа стерильной фильтрации. Какие типы бактериальных фильтров используются в фармацевтической промышленности?

5. Назовите способы наполнения ампул инъекционными растворами и способы их запайки. Охарактеризуйте используемое оборудование.

6. Назовите способы стерилизации инъекционных растворов в ампулах и флаконах.

7. Перечислите параметры контроля качества инъекционных препаратов согласно ГФУ.

Лабораторное занятие №8

📖 **Тема:** *Приготовление растворов для инъекций со стабилизаторами*

Цель: *Научиться готовить растворы для инъекций со стабилизаторами. Изучить основные способы стабилизации инъекционных растворов, знать ассортимент веществ, которые используются для стабилизации инъекционных растворов.*

Вопрос для самоподготовки

1. Охарактеризуйте понятие «стабильность лекарственных препаратов» и его основные принципы.
2. Химические превращения и реакции, которые могут происходить в растворах лекарственных препаратов.

Вопросы для самоподготовки

Важным требованием, предъявляемым к инъекционным растворам, является их стабильность в течение регламентированного времени хранения.

Стабильность препарата – это способность лекарственного вещества сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение времени, предусмотренного НД. Некоторые лекарственные вещества, нестойкие при производстве или хранении, не выдерживают условий тепловой стерилизации и могут подвергаться различным химическим превращениям в растворе. При этом протекают такие химические реакции, как гидролиз, окислительно-восстановительные и фотохимические процессы, изомеризация и т.д. Многие реакции инициируются под воздействием света, кислорода воздуха, повышенной температуры при стерилизации, изменением значения рН раствора, наличием химических примесей в исходном сырье, за счет выщелачивания стекла и других факторов.

Стабильность инъекционных растворов, в первую очередь, зависит от качества исходных растворителей и лекарственных веществ, класса и марки стекла ампул и флаконов, наличия в воде и растворах кислорода, рН растворов, температуры и времени стерилизации, наличия ионов тяжелых металлов, условий производства и хранения препаратов.

Стабилизацию растворов проводят физическими и химическими методами. К физическим методам относятся: отдельное ампулирование лекарственных веществ и растворителя, подбор ампул из химически стойкого материала, покрытие внутренней поверхности ампул специальными полимерными пленками, замена стекла на полимер, применение газовой защиты.

Химические методы основаны на добавлении стабилизаторов или антиоксидантов. Стабилизаторы могут замедлять или устранять нежелательные химические реакции, создавать определенное значение рН растворов, повышать растворимость лекарственных веществ или удерживать последние во взвешенном состоянии. Выбор стабилизатора, в первую очередь, зависит от природы лекарственных веществ.

Несмотря на многообразие и чрезвычайную сложность процессов деструкции, происходящих в растворах, лекарственные вещества, требующие стабилизации, можно условно разделить на три группы:

- соли, образованные слабыми основаниями и сильными кислотами (соли алкалоидов, соли азотистых и синтетических азотистых оснований и др.);
- соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами (натрия тиосульфат, теофиллин, кофеин-бензоат натрия и др.);
- легкоокисляющиеся вещества (кислота аскорбиновая и др.).

Для стабилизации растворов веществ первой группы используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, второй группы – 0,1 М раствор натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната.

С целью стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ используют антиоксиданты – вещества, окисляющиеся значительно легче лекарственных веществ. К ним относятся: натрия сульфит, натрия бисульфит, ронгалит, тиомочевина, кислота аскорбиновая, трилон Б и др.

Вероятность окисления лекарственных веществ понижается с уменьшением концентрации кислорода в растворителе и над раствором.

Поэтому растворители, используемые для приготовления инъекционных растворов, должны быть освобождены от кислорода путем кипячения, насыщением углерода диоксидом или азотом, и другими методами. В условиях промышленного производства инъекционных растворов предварительное связывание кислорода в растворителе нерационально, т.к. на последующих технологических стадиях производства растворов в ампулах происходит его насыщение. Более целесообразно удалять его непосредственно перед заполнением ампул. Одним из способов удаления кислорода и стабилизации некоторых инъекционных растворов является газовая защита.

Одним из методов стабилизации легкоокисляющихся веществ является использование высокомолекулярных или поверхностно-активных веществ (пропиленгликоль, полиэтиленоксид с низкой молекулярной массой и др.). Применение консервантов (спирта этилового 95%, спирта этилового с глицерином, нипагина, нипазола, хлорбутанол гидрата и др.), способствует повышению стабильности многих препаратов в ампулах.

Растворы ряда неустойчивых веществ не могут приобрести необходимую стойкость при использовании только одного способа стабилизации. В этом случае необходимо использовать сочетание стабилизирующих факторов (комбинированную защиту).

Обучающие задачи

1. Составьте рабочую пропись для получения 5000 мл 20% раствора натрия кофеин-бензоата. Коэффициент увеличения объема 0,65 мл/г, плотность 20% раствора 1,073.

2. Приготовлено 200 мл 40% раствора глюкозы для инъекций. Анализ показал, что раствор содержит 38% препарата. Сколько надо добавить глюкозы с влажностью 9,8% до получения 40% раствора с плотностью 1,1498 г/мл.

3. Составьте рабочую пропись для получения 1 л 10% раствора глюкозы для инъекций. Влажность глюкозы 9,8%, коэффициент увеличения объема 0,69 мл/г, плотность 10% раствора 1,0341 г/мл.

Примеры решений

1. Рассчитываем количество натрия кофеин-бензоата, необходимое для получения 5000 мл 20% раствора:

$$\begin{array}{ll} 100 \text{ мл} - 20 \text{ г} & \\ 5000 \text{ мл} - x & x = 1000 \text{ г} \end{array}$$

В случае использования мерной посуды, рабочая пропись имеет вид:

<i>Натрия кофеин-бензоата</i>	- 1000 г
<i>Раствора натрия гидроксида 0,1 н</i>	- 20 мл
<i>Воды для инъекций</i>	- до 5000 мл

Если мерная посуда отсутствует, то рассчитать объем воды для инъекций можно, используя коэффициент увеличения объема (1) или плотность раствора (2).

1) Коэффициент увеличения объема показывает прирост объема раствора в мл при растворении 1 г вещества:

$$\begin{array}{ll} 1 \text{ г} - 0,65 \text{ мл} & \\ 1000 \text{ г} - x & x = 650 \text{ мл} \end{array}$$

Объем воды для инъекций составит

$$5000 - 650 = 4350 \text{ мл}$$

Объем воды для инъекций с учетом добавленного стабилизатора:

$$4350 - 20 = 4330 \text{ мл}$$

Рабочая пропись:

<i>Натрия кофеин-бензоата</i>	- 1000 г
<i>Раствора натрия гидроксида 0,1 н</i>	- 20 мл
<i>Воды для инъекций</i>	- 4330 мл

2) Расчет объема воды для инъекций с использованием плотности раствора.

Находим массу 5000 мл 20% раствора натрия кофеин-бензоата:

$$5000 \cdot 1,073 = 5365 \text{ г}$$

Рассчитываем количество воды, необходимое для приготовления раствора:

$$5365 - 1000 = 4365 \text{ г}$$

Находим количество воды с учетом добавленного стабилизатора:

$$4365 - 20 = 4345 \text{ мл}$$

Рабочая пропись:

<i>Натрия кофеин-бензоата</i>	- 1000 г
<i>Раствора натрия гидроксида 0,1 н</i>	- 20 мл
<i>Воды для инъекций</i>	- 4345 мл

2. Расчет количества безводной глюкозы находим по формуле:

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

Рассчитаем количество глюкозы с учетом ее влажности по формуле, приведенной выше:

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

3. Чтобы составить рабочую пропись необходимо рассчитать количество глюкозы:

$$10 \text{ г} - 100 \text{ мл}$$

$$x - 1000 \text{ мл} \qquad x = 100 \text{ г}$$

Так как глюкоза содержит влагу, надо рассчитать ее количество по формуле:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - e},$$

где: x – количество глюкозы с учетом ее влажности, г;

a – количество глюкозы безводной, г;

e – процентное содержание воды в веществе.

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

В состав 10% раствора глюкозы входит стабилизатор Вейбеля (ГФ Х). Все растворы глюкозы независимо от концентрации стабилизируются реактивом Вейбеля в количестве 5% от объема раствора:

$$\begin{array}{l} 100 \text{ мл} - 100\% \\ x - 5\% \qquad \qquad x = 50 \text{ мл.} \end{array}$$

Если использовать мерную посуду, то рабочая пропись выглядит следующим образом:

<i>Глюкоза (с содержанием 9,8% влаги)</i>	<i>110,86 г</i>
<i>Стабилизатор Вейбеля</i>	<i>50 мл</i>
<i>Вода для инъекций</i>	<i>до 1000 мл</i>

При отсутствии мерной посуды точный объем воды рассчитывают, пользуясь коэффициентом увеличения объема (1) или путем перевода объема раствора в массу (2).

1) Расчет с использованием коэффициента увеличения объема:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ г} - 0,69 \text{ мл} \\ 110,86 \text{ г} - x \qquad x = 76,5 \text{ мл} \end{array}$$

Находим объем воды: $1000 \text{ мл} - 76,5 \text{ мл} = 923,5 \text{ мл}$

Рассчитываем количество воды с учетом добавленного стабилизатора Вейбеля: $923,5 \text{ мл} - 50 \text{ мл} = 873,5 \text{ мл}$.

Рабочая пропись:

<i>Глюкоза (с содержанием 9,8% влаги)</i>	<i>110,86 г</i>
<i>Стабилизатор Вейбеля</i>	<i>50 мл</i>
<i>Вода для инъекций</i>	<i>873,5 мл</i>

2) Расчет с учетом плотности раствора:

$$1000 \text{ мл} \cdot 1,0341 = 1034,1 \text{ (г)}$$

Количество воды для инъекций: $1034,1 - 110,86 = 923,24$ (мл)

Рассчитываем количество воды с учетом добавленного стабилизатора:

$$923,24 - 50 = 873,24 \text{ (мл)}$$

Рабочая пропись:

<i>Глюкоза (с содержанием 9,8% влаги)</i>	<i>110,86 г</i>
<i>Стабилизатор Вейбеля</i>	<i>50 мл</i>
<i>Вода для инъекций</i>	<i>873,24 мл</i>

Контрольные задачи

1. Составьте рабочую пропись для получения 3352 мл 10% раствора натрия кофеин-бензоата. Коэффициент увеличения объема 0,65 мл/г, плотность раствора 1,0341 г/мл.

2. Какое количество глюкозы (с содержанием влаги 10%) необходимо взять, чтобы получить 600 ампул 5% раствора вместимостью 10 мл, если регламентный расходный коэффициент равен 1,050. Какое количество стабилизатора следует добавить?

3. Приготовлено 1500 мл раствора натрия кофеин-бензоата. Анализ показал, что раствор содержит 25% препарата. Сколько нужно добавить воды для получения 20% стандартного раствора. Рассчитайте по правилу смешивания и по формуле.

4. Приготовлено 900 мл раствора натрия кофеин-бензоата. Анализ показал, что раствор содержит 16% препарата. Сколько нужно добавить

натрия кофеин-бензоата для получения стандартной концентрации (20%) раствора. Плотность раствора 1,073 г/мл.

5. Приготовлено 375 мл раствора глюкозы. Анализ показал, что инъекционный раствор содержит 42% глюкозы. Сколько необходимо добавить воды для получения 40% раствора? Рассчитайте по правилу смешения.

6. При контроле качества ампул с инъекционным раствором новокаина гидрохлорида контролер заметил белый осадок, появившийся после термической стерилизации. Какова химическая природа осадка? На каких стадиях технологического процесса допущены нарушения?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление раствора новокаина гидрохлорида для инъекций

Производственная рецептура Solutionis Novocaini pro injectionibus

Раствор новокаина 0,5%, 1%, 2% для инъекций в ампулах по 2 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Новокаина гидрохлорид	ФС 42-2709-90	99,5	5,0 г 10,0 г 20,0 г
2.	Кислота хлористоводородная 0,1 М	ГФУ, с. 380 ГОСТ 3118-77		до рН 3,8-4,5
3.	Вода для инъекций	ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385	рН 5,0-6,8 (потенциометрически)	до 1 л
4.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. рН готового продукта 3,8-4,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Препарат должен быть стерильным – испытания проводят в соответствии с требованиями ГФУ. Препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием. Прозрачность и цветность устанавливают в соответствии с требованиями ГФУ, с. 15.

Испытания на токсичность проводят в соответствии с требованиями ГФУ, С. 109.

Хранение – список Б; в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 3 года.

Применение: 0,5% раствор новокаина гидрохлорида для инфильтрационной анестезии, 1% и 2% растворы – для проводниковой анестезии.

Краткое описание технологии получения

0,5% раствора новокаина для инъекций в ампулах по 2 мл

Состав (ГФ Х, С. 468):

Новокаина гидрохлорида	– 5,0 г
Кислоты хлористоводородной 0,1 М	– до рН 3,8-4,5
Воды для инъекций	– до 1 л

Рабочая пропись:

Новокаина гидрохлорида	– 0,5 г
Кислоты хлористоводородной 0,1 М	– до рН 3,8–4,5
Воды для инъекций	– до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с подготовки 10 ампул из нейтрального стекла к наполнению – вскрытия, мойки и сушки. Внутреннюю мойку ампул осуществляют с помощью лабораторной установки вакуумным или шприцевым способом. Сушку ампул проводят в сушильном шкафу при температуре 180°С.

Рассчитанное количество новокаина гидрохлорида помещают в стерильную мерную емкость вместимостью 100 мл, растворяют в воде для инъекций, подкисленной рассчитанным количеством стерильного 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной (отмеривают при помощи бюретки или дозируют каплями). При работе в лабораторных условиях можно пользоваться 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной, (отмеривая ее в 10 раз больше по объему). Полученный раствор доводят водой до метки и тщательно перемешивают.

Количественное определение проводят методом рефрактометрии (содержание новокаина гидрохлорида в 1 мл раствора соответственно должно быть 0,00485-0,00515).

Запайка ампул. Ампулы запаивают в пламени газовой горелки. Конец каждой ампулы вносят в зеленую зону пламени и поворачивают вокруг оси до полного оплавления капилляра.

Стерилизацию ампул осуществляют с применением насыщенного пара при избыточном давлении $0,11 \pm 0,02$ МПа с температурой $120 \pm 2^\circ\text{C}$. Время стерилизации 8-15 мин в соответствии с указаниями регламента.

Контроль качества запайки ампул. После стерилизации горячие ампулы погружают в холодную, подкрашенную метиленовым синим, воду и оставляют на 2–3 мин. Если ампулы плохо запаяны или на них имеются трещины, то из-за разности давления окрашенный раствор проникает внутрь. Окрашенные ампулы отбраковывают, а остальные промывают очищенной водой, высушивают и проводят контроль на отсутствие механических примесей.

Отсутствие посторонних механических примесей проводят путем 100% просмотра ампул визуально на черном и белом фоне, с использованием электролампы в 60 Вт с рефлектором, на расстоянии 25 см от глаз.

В растворе не должно быть посторонних механических примесей (стекло, обугленные частицы органических волокон, волосы из материала и др.), видимых невооруженным глазом.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ГФ Х, С. 468.

Маркировка и упаковка. На каждую ампулу наносят надпись, на которой указывают название раствора, его концентрацию и объем. Упаковывают в коробку, помещая в ячейки для каждой ампулы. На коробку наклеивают этикетку. На этикетке указывают предприятие-изготовитель (название препарата на национальном и латинском языках, концентрацию, объем раствора в ампуле).

Задание №2. Приготовление раствора кислоты аскорбиновой для инъекций

Производственная рецептура *Solutionis Acidi ascorbinici pro injectionibus*

Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций в ампулах по 5 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рецептуре
1.	Кислота аскорбиновая	ГФУ, вып. 1, С. 388	не менее 99,0	50
2.	Натрия гидрокарбонат	ГФУ, вып. 1, доп. 1, С. 410	не менее 99,0	23,85
3.	Натрия сульфит безводный	ГОСТ 11683-76 ГФУ, вып. 1, доп. 1, С. 417	не менее 99,0	2,0

Продолжение таблицы

4.	Вода для инъекций, насыщенная углекислым газом	ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385	рН 5,0–6,8 (апирогенная)	
5.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость. рН готового продукта 6,0-7,0. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность (ГФУ, вып. 1, доп. 4, с. 69). Прозрачность – препарат должен быть прозрачным в соответствии с требованиями ГФУ. Цветность, пирогенность, токсичность – определяют в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: для профилактики и лечения цинги, при геморрагических диатезах, при кровотечениях, вызванных лучевой болезнью, при инфекционных заболеваниях, заболеваниях печени.

Краткое описание технологии получения**5% раствора кислоты аскорбиновой для инъекций в ампулах****Состав (ГФ Х, С. 7):**

Кислота аскорбиновая	– 50,0 г
Натрия гидрокарбонат	– 23,85 г
Натрия сульфит безводный	– 2,0 г
Вода для инъекций, насыщенная углекислым газом	– до 1 л

Рабочая пропись:

Кислота аскорбиновая	– 5,0 г
Натрия гидрокарбонат	– 2,9 г
Натрия сульфит безводный	– 0,2 г
Вода для инъекций, насыщенная углекислым газом	– до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с подготовки к наполнению 10 ампул из нейтрального стекла.

Согласно рабочей прописи отвешивают необходимое количество кислоты аскорбиновой, натрия гидрокарбоната и натрия сульфита безводного, растворяют в стерильном мернике в половинном количестве воды для инъекций, насыщенном углекислым газом. Растворение проводят при перемешивании. Объем раствора доводят водой для инъекций до метки и тщательно перемешивают.

Количественное определение проводят по ГФ СССР X, с. 7 или рефрактометрическим методом. В 1 мл раствора должно быть 0,0475–0,0525 г кислоты аскорбиновой.

Фильтрация. После доведения до стандартной концентрации раствор фильтруют через фильтр «Грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр (максимальный размер пор 0,3 мкм). Профильтрованный раствор насыщают углекислотой.

Наполнение ампул. Раствором наполняют стерильные ампулы нейтрального стекла (НС–3) по 5,3 мл вакуумным способом в токе углекислого газа, при определенной глубине разряжения (см. обучающие задачи № 6, 7).

Запайку ампул осуществляют после заполнения.

Контроль запайки ампул и посторонних механических включений проводят идентично раствору новокаина гидрохлорида.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ГФ СССР X изд., С. 7.

Маркировка и упаковка (см. лабораторную работу выше).

Задание №3. Приготовление раствора натрия кофеин-бензоата для инъекций

Производственная рецептура Solutionis Coffeini-natrii benzoatis pro injectionibus

Раствор натрия кофеин-бензоата 10% или 20% для инъекций в ампулах по 2 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Натрия кофеин-бензоат	ГФ СССР X изд., С. 174	38,0-40,0 безводного кофеина; 58,0-62,0 натрия бензоата	100,0 200,0
2.	Натрия гидроксид	ГФУ, вып. 1, доп. 1, С. 410	не менее 94,0	0,1 М 4 мл
3.	Вода для инъекций	ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385	рН 5,0–6,8 (потенциометрически)	
4.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. рН готового продукта 6,8-8,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность (ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 69).

Хранение – список Б; в защищенном от света месте.

Срок годности – 3 года.

Применение: стимулятор центральной нервной системы, кардиотоническое средство.

Краткое описание технологии получения

10% раствора натрия кофеин-бензоата для инъекций в ампулах по 2 мл

Состав (ГФ X, С. 174):

Натрия кофеин-бензоат	– 100,0 г
Раствор натрия гидроксида 0,1 М	– 4 мл
Вода для инъекций	– до 1 л

Рабочая пропись:

Натрия кофеин-бензоат	– 10,0 г
Раствор натрия гидроксида 0,1 М	– 4 мл
Вода для инъекций	– до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с подготовки 10 ампул из нейтрального стекла к наполнению (см. задание №1).

10,0 г натрия кофеин-бензоата вносят в стерильный мерник, добавляют 0,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Для удобства работы в лабораторных условиях можно пользоваться 0,01 М раствором натрия гидроксида, которого берут в 10 раз больше по объему. Растворяют в воде для инъекций и доводят до метки. Раствор хорошо перемешивают и фильтруют через фильтр «Грибок» с помощью вакуум-насоса, затем через стерильный мембранный фильтр.

Чистоту профильтрованного раствора проверяют визуально и в случае необходимости фильтрование повторяют.

Количественное определение проводят по ГФ X, с. 174 или рефрактометрическим методом.

Фильтрацию, наполнение и запайку ампул выполняют так же, как и для раствора новокаина гидрохлорида.

Контроль герметичности запайки ампул и на механические включения проводят идентично раствору новокаина.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ГФ СССР X, с. 174.

Маркировка и упаковка (см. лабораторную работу №1).

Контрольные вопросы

1. Поясните понятие стабильности фармацевтических препаратов. Способы стабилизации инъекционных растворов.
2. Охарактеризуйте растворы для инъекций, требующие химической стабилизации.
3. Приведите классификацию стабилизаторов.
4. Какие методы удаления кислорода используются для очистки воды при производстве инъекционных растворов легкоокисляющихся веществ?
5. В каких случаях используют консерванты в составе инъекционных растворов?

Лабораторное занятие №9

 **Тема:** *Производство растворов для инъекций,готавливаемых без тепловой стерилизации (асептически). Масляные растворы*

Цель: *Изучить технологию производства инъекционных растворов из веществ, не подвергающихся тепловой стерилизации. Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции.*

Вопросы для самоподготовки

1. Особенности приготовления ампулированных растворов для инъекций, содержащих термолабильные вещества.
2. Номенклатура и характеристика ампулированных растворов для инъекций, содержащих термолабильные вещества.
3. Неводные растворители и соразтворители, используемые для приготовления инъекционных растворов.

Информационный материал

Физико-химические особенности некоторых лекарственных субстанций требуют создания специальных асептических условий для производства лекарственных препаратов на их основе. Понятие «асептика» предусматривает проведение комплекса мероприятий, сводящих к минимуму возможность попадания микроорганизмов в лекарственные препараты на всех этапах технологического процесса.

Создание асептических условий требует обязательного учета всех возможных источников микробной контаминации препаратов: производственные помещения, вентиляционный воздух, вспомогательные материалы, лекарственные вещества, растворители, используемое оборудование, персонал и несоблюдение производственной дисциплины.

Соответствующие асептические условия производства стерильных препаратов обеспечиваются в зонах с классом чистоты А и окружающей ее средой класса В. Класс чистоты А предназначен для производства продукции, которая не подвергается термической стерилизации и требует полного исключения риска возможного загрязнения.

Для достижения определенного класса чистоты помещение и поступающий воздух подвергают специальной обработке: помещение обрабатывают дезинфицирующими веществами или растворами, воздух фильтруют и обрабатывают УФ-лучами. Для получения воздуха с требуемыми характеристиками должны быть использованы методы, прошедшие валидацию, внесены в регламент (производственную рецептуру и технологические инструкции) и согласованы в установленном порядке с государственным экспертным органом.

Источники воды, оборудование для обработки воды и полученную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а при необходимости на контаминацию бактериальными эндотоксинами.

В чистых зонах, в которых ведется технологический процесс в асептических условиях, деятельность персонала должна быть ограниченной и контролируемой, чтобы избежать избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью.

Технологическая одежда персонала, работающего в помещениях классов А–В, не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела. Головной убор должен полностью закрывать волосы и быть заправленным под воротник костюма. На лице необходимо носить маску. Следует использовать соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края брюк должны быть заправленными в бахилы, а рукава одежды – в перчатки.

В настоящее время в мировой практике намечается тенденция к ограничению объема чистых зон и использованию изолирующих технологий. Изолирующие технологии предусматривают применение различных типов изоляторов и передаточных устройств, которые предназначены для значительного снижения риска микробной контаминации продукции, производимой в асептических условиях посредством изолирования персонала в производственных зонах. Изолятор и окружающая его среда должны быть спроектированы таким образом, чтобы в соответствующих рабочих зонах достигалось требуемое качество воздуха. Возможно использование полностью герметизированных систем, включающих оборудование для стерилизации. Для подачи в изолятор простерилизованных продуктов, вспомогательных и упаковочных средств и материалов применяют специальные шлюзовые затворы, передаточные устройства и герметичную транспортную тару.

Соблюдение всех условий асептики особенно важно при производстве лекарственных препаратов для инъекций, не подвергающихся тепло-

вой стерилизации. Это относится к приготовлению инъекционных растворов из термолабильных веществ (барбитал, адреналина гидрохлорид, эуфиллин) или веществ, обладающих выраженной бактерицидной активностью (аминазин, дипразин, гексаметиленetetрамин и др.).

Растворы гексаметилентетрамина при обычной температуре сравнительно устойчивы и обладают бактерицидным действием. При повышении температуры происходит гидролиз гексаметилентетрамина с образованием формальдегида и аммиака, поэтому приготовление 40% раствора гексаметилентетрамина проводят в асептических условиях, без тепловой стерилизации. Лекарственное вещество, используемое для приготовления инъекционного раствора, должно быть более высокого качества, не содержать аминов, солей аммония и параформа. Если нет сорта «для инъекций», то гексаметилентетрамин подвергают специальной очистке.

Для получения стабильных растворов эуфиллина пользуются сортом «для инъекций» с повышенным содержанием этилендиамина (18–22% вместо 14–18%). Воду для инъекций, предназначенную для приготовления растворов эуфиллина, освобождают от углекислоты. Эти меры направлены на предотвращение гидролиза эуфиллина. 12–24% растворы эуфиллина для инъекций готовят в асептических условиях, без стабилизаторов, наполняют и запаивают ампулы в токе азота (газовая защита).

Водные растворы аминазина (и дипразина) легко окисляются даже при кратковременном воздействии света с образованием окрашенных продуктов разложения. Для получения стабильного препарата добавляют антиоксиданты и натрия хлорид – для изотонирования раствора. Готовят растворы в асептических условиях без проведения тепловой стерилизации.

Некоторые инъекционные растворы, которые готовят в асептических условиях, должны содержать определенные antimicrobные консерванты в соответствующих концентрациях. Количество веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу, не должно превышать 0,5%, сернистого ан-

гидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита или метабисульфита калия или натрия – 0,2%.

Наряду с водными инъекционными растворами выпускаются также растворы на неводных растворителях, к которым относятся: жирные масла, спирты (одноатомные, многоатомные), эфиры (простые, сложные), амиды, сульфоксиды и сульфоны.

Особенности приготовления масляных растворов для инъекций в ампулах состоят в следующем: масла предварительно стерилизуют (120°С в течении 2 ч); препарат растворяют в полуохлажденном масле; в ряде случаев для улучшения растворимости вводят соразтворители: бензиловый спирт, бензилбензоат; ампулы заполняют шприцевым методом, запаивают методом оттяжки капилляров; стерилизуют при 100–110°С в течении 30 мин.

Некоторые растворители, относящиеся к группе простых и сложных эфиров, используются как заменители масел и являются менее вязкими средствами. К ним относятся этиловые эфиры олеиновой, линолевой, линоленовой кислот, октиловый эфир левуленовой кислоты, изопропиловый эфир миристиновой кислоты и др. Этилолеат, изопропилмиристант обеспечивают пролонгированное действие гормональных препаратов, антибиотиков и увеличивают их сроки годности.

Промышленностью также выпускаются водные и масляные взвеси веществ в ампулах.

Важное значение в технологии приготовления инъекционных растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации, играет процесс фильтрации через бактериальные фильтры, при котором микроорганизмы удаляются из раствора, тем самым обеспечивается его стерильность и апиrogenность. Стерильная фильтрация достигается использованием глубоких и мембранных фильтров различных конструкций.

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для получения 120 ампул вместимостью 1 мл 20% раствора камфоры в масле, если плотность раствора 0,926 г/мл.

2. Получено 100 л 37,8% раствора гексаметилентетрамина для инъекций. Привести раствор к норме – 40% (плотность 1,090)

Примеры решений

1. Определим объем раствора с учетом норм наполнения:

$$120 \cdot 1,15 = 138 \text{ (мл)}$$

2) Рассчитаем массу раствора с учетом массообъемной концентрации:

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

3) Количество камфоры находим следующим образом:

$$20 \text{ г} - 92,6 \text{ г}$$

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

4) Количество персикового масла: $127,79 - 27,6 = 100,19 \text{ г}$

Рабочая пропись:

Камфора 27,6 г

Масло персиковое 100,19 г

2. Укрепление приготовленного раствора проводят по формуле:

$$x = V \times \frac{b - a}{100p - b} = 100 \times \frac{40,0 - 37,8}{100 \times 1,090 - 40} = 3,188 \text{ кг} \quad - \text{ гексаметилентетрамина}$$

необходимо добавить.

Контрольные задачи

1. Приготовлено 935 мл раствора камфоры в масле. Анализ показал, что инъекционный раствор содержит 18% камфоры. Сколько необходимо добавить камфоры для получения 20% раствора для инъекций с плотностью 0,926 г/мл?

2. Составить рабочую пропись для получения 625 ампул вместимостью 1 мл 20% раствора камфоры в масле для инъекций, если плотность раствора - 0,926 г/мл.

3. При контроле качества ампул, содержащих масляный раствор, в просвете капилляра ампулы обнаружен черный налет. Какая допущена ошибка?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление раствора гексаметилентетрамина для инъекций

Производственная рецептура Solutionis Hexamethylentetramini pro injectionibus

Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций в ампулах по 5 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Гексаметилентетрамин для инъекций	ФС 42-2488-87	не менее 99,0	400,0
2.	Вода для инъекций	ГФУ, вып. 1, доп. 4, С. 385	pH 5,0–6,8	до 1 л
3	Ампулы УСП-1; НС-1, НС-3	ОСТ 64-2-485-85 ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. pH готового продукта 7,8–8,2. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность, токсичность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – при температуре не выше 20°C.

Срок годности – 2 года.

Применение: в качестве антисептического средства при инфекционных процессах в мочевыводящих путях.

Краткое описание технологии получения

40% раствора гексаметилентетрамина для инъекций по 5 мл

Состав (ГФ Х, С. 329):

Гексаметилентетрамин – 400,0 г

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Гексаметилентетрамин – 40,0 г

Вода для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Проводят вскрытие капилляров, мойку, сушку и стерилизацию 5 ампул нейтрального стекла.

Водный раствор гексаметилентетрамина при обычной температуре сравнительно устойчив (обладает антисептическими свойствами), однако под воздействием высокой температуры легко гидролизуеться с образованием формальдегида и аммиака. Поэтому приготовление раствора ведут в строго асептических условиях и полученный раствор не подвергают тепловой стерилизации.

Расчетное количество гексаметилентетрамин отвешивают в асептических условиях, вносят в стерильную мерную емкость, растворяют в воде для инъекций и доводят водой до метки.

Раствор фильтруют через стерильный фильтр, а затем через стерильный мембранный фильтр «Владипор». Максимальный размер пор 0,3 мкм.

Контроль качества. Контроль полупродуктов и готового продукта проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. В 1 мл раствора должно быть 0,388–0,412 г гексаметилентетрамина. В растворе не должно быть посторонних механических примесей

(стекло, обугленные частицы органических волокон, волокна из материала и др.), видимых невооруженным глазом. Раствор должен иметь рН 7,8–8,2.

Маркировка и упаковка (см. предыдущие лабораторные работы).

Задание №2. Приготовление раствора эуфиллина для инъекций

**Производственная рецептура Solutionis Euphillini pro
injectionibus**

Раствор эуфиллина 24% для инъекций в ампулах по 5 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Эуфиллин для инъекций	По действующей НТД ГФ X, С. 250	99,0	240,0
2.	Вода для инъекций	ФС 42у-1-1201-01	рН 5,0-7,0	до 1 л
3	Ампулы УСП-1; НС-1, НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. рН готового продукта 9,0-9,7. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность, токсичность – устанавливают в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – список Б, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от воздействия света, при температуре не выше 20°C.

Срок годности – 2 года.

Применение: при острых приступах сердечной или бронхиальной астмы, при инсультах, для улучшения мозгового кровообращения.

Краткое описание технологии получения

24% раствора эуфиллина для инъекций в ампулах по 5 мл

Состав (ГФ Х, С. 257):

Эуфиллин – 24,0 г

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Эуфиллин – 2,4 г

Вода для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Проводят вскрытие капилляров, мойку, сушку и стерилизацию 5 ампул нейтрального стекла (см. «информационный» материал).

В асептических условиях, согласно рабочей прописи, отвешивают необходимое количество эуфиллина для инъекций и растворяют в стерильной колбе емкости в половинном количестве воды для инъекций, не содержащей углерода двуокиси. Раствор доводят водой для инъекций до метки и перемешивают, корректируют по содержанию эуфиллина и рН.

Содержание эуфиллина определяют по ГФ Х, С. 251. В случае необходимости раствор доводят до стандартной концентрации. В 1 мл раствора должно быть 0,021-0,025 г эуфиллина.

Раствор фильтруют через стерильный фильтр «Грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр «Владипор». Максимальный размер пор 0,3 мкм.

Контроль качества готовой продукции и полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям. В растворе не должно быть механических примесей (стекло, обугленные частицы органических волокон, волоски из материала и др.), видимых невооруженным глазом (ГФУ, С. 166), иметь рН 9,0-9,7.

Маркировка и упаковка (см. лабораторные работы выше).

Контрольные вопросы

1. Классы чистоты помещений.
2. Требования GMP к чистым помещениям класса А и В.
3. Требования, предъявляемые к технологическому процессу, оборудованию и персоналу, работающему в чистых зонах.
4. Характеристика растворов для инъекций, содержащих термолабильные вещества, их номенклатура.
5. Комплекс мероприятий, обеспечивающий создание асептических условий.
6. Особенности производства инъекционных растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации.
7. Особенности приготовления масляных растворов для инъекций в ампулах.
8. Контроль качества ампулированных препаратов, не подвергающихся тепловой стерилизации и приготовленных с использованием неводных растворителей.

Лабораторное занятие №10

 **Тема:** *Производство инфузионных лекарственных препаратов*

Цель: *Изучить технологию производства инфузионных лекарственных препаратов, особенности их получения. Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции, составлять технологическую схему производства.*

Вопросы для самоподготовки

1. Дополнительные требования к инфузионным растворам.
 - 1.1. Осмотическое давление.

1.2. Изотоничность. Способы достижения изотонической концентрации растворов.

1.3. Изогидричность.

1.4. Изионичность. Дополнительные требования к инфузионным растворам: осмотическое давление, изотоничность (способы достижения изотонической концентрации растворов), изогидричность, изионичность.

2. Депрессия растворов. Коэффициенты депрессии 1% растворов лекарственных веществ.

Информационный материал

Инфузионные растворы являются самой сложной группой лекарственных препаратов для парентерального применения. К ним относятся так называемые физиологические растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов, не вызывая сдвигов физиологического равновесия в организме.

Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называют кровезаменяющими жидкостями.

По функциональному назначению инфузионные растворы подразделяют на 6 групп согласно основным функциям крови, обуславливающим направленность их действия:

- ✓ *регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия*: солевые растворы, осмодиуретики. Растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, отеках мозга, токсикозах;
- ✓ *гемодинамические* (противошоковые) растворы предназначены для лечения шока различной этиологии и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций;

- ✓ *дезинтоксикационные* растворы, способствующие выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии;
- ✓ *препараты для парентерального питания* служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям;
- ✓ *переносчики кислорода* восстанавливают дыхательную функцию крови;
- ✓ *растворы комплексного действия*, обладающие широким диапазоном действия, т.е. комбинирование вышеперечисленных групп инфузионных растворов.

Многие инфузионные растворы обязательно должны быть изотоничны, изоионичны и изогидричны. Их вязкость должна соответствовать вязкости плазмы крови.

Изогидричность – это способность сохранять постоянство концентрации водородных ионов, т.е. значение рН инфузионного раствора должно быть равным рН плазмы крови. Изогидричность достигается введением буферных растворов.

Изоионичность – это свойство инфузионных растворов содержать определенные ионы в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови. В состав инфузионных растворов входят ионы K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{2-} и др.

При использовании инфузионных растворов часто возникает необходимость в их длительной циркуляции при введении в кровяное русло. С этой целью добавляют вещества, повышающие вязкость растворов, приближая ее к вязкости плазмы крови человека. Из числа синтетических ВМС наиболее часто используют декстран, к группе натуральных относят желатин.

В норме значения рН крови 7,36-7,47, вязкость – 0,015-0,016 Н·с/см². Осмотическое давление плазмы крови держится на уровне $72,52 \times 10^4$ Н/м²

(Па) или 7,4 атм. Температура депрессии сыворотки крови – 0,52°C.

Изотоническими называют растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма: спинномозговой жидкости, лимфы, слезной жидкости т.д. Растворы с меньшим осмотическим давлением называют гипотоническими, с большим – гипертоническими. Растворы, отличающиеся по осмотическому давлению от плазмы крови, при введении в организм вызывают болевые ощущения.

Изотоничность достигается добавлением расчетных количеств натрия хлорида, глюкозы, натрия сульфата и др.

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать следующими способами:

- ✓ криоскопическим методом, основанном на законе Рауля;
- ✓ методом, основанном на законе Вант-Гоффа;
- ✓ по изотоническим эквивалентам натрия хлорида;
- ✓ графическими методами по номограммам.

Во избежание таких осложнений парентерального введения лекарственных средств как гипо- и гиперосмолярные состояния, нарушение свертываемости крови, образование тромбов и т.д., в последние годы в растворах для инъекций определяют показатели осмоляльности и осмолярности.

Согласно определению Европейской фармакопеи, **осмоляльность** (ξ_m) – это показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора.

$$\xi_m = Vm\Phi,$$

где: V – суммарное число ионов, которые образуются из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации. Если растворенное вещество не диссоциирует на ионы, $V = 1$;

m – моляльность раствора, т.е. количество растворенного вещества на килограмм растворителя;

Φ – моляльный осмотический коэффициент, который учитывает взаимодействие между ионами противоположного знака в растворе и зависит от величины m .

Наряду с понятием «осмоляльность» на практике используется понятие «осмолярность». Эти показатели близкие по своему значению и отличаются только способом обозначения концентрации растворов – моляльной и молярной.

Осмоляльность – количество осмолей на 1 кг растворителя.

Осмолярность – количество осмолей на 1 л раствора.

Осмолярность идеальных растворов может быть рассчитана по формуле:

$$\text{Осмолярность} = \frac{\text{концентрация вещества} \times \text{количество частиц}}{\text{молекулярная масса}},$$

где: *концентрация вещества* – количество растворенного вещества на 1 л раствора, г.

К самым распространенным инфузионным растворам относят: 0,9% раствор натрия хлорида изотонический, физиологический раствор плазмы крови, а так же многокомпонентные препараты электролитов: дисоль, три-соль, ацесоль, хлосоль, квинтасоль, раствор Рингера и др.

Ведущее место в номенклатуре инфузионных растворов занимают растворы глюкозы 5%, 10%, 20% и 40%. Изотонический раствор глюкозы 5% является источником легко усваиваемого организмом ценного энергетического материала. Раствор глюкозы широко применяют в медицинской практике при гипогликемиях, инфекционных заболеваниях, болезнях печени, отеках легких и различных интоксикациях.

Гипертонические (концентрированные 10-40%) растворы глюкозы используют в качестве поставщиков углеводов при парентеральном питании.

В качестве парентерального питания в медицинской практике нашли широкое применение инфузионные растворы на основе декстрана, такие как реополиглюкин, полиоглюкин.

Одним из самых распространенных инфузионных растворов, поддерживающих коллоидное осмотическое давление на уровне аналогичного показателя крови, являются препараты на основе поливинилпирролидона, называемые «Неогемодез» и «Гемодез Н».

Растворители для инфузионных лекарственных препаратов. Одним из основных растворителей, применяемых в приготовлении инфузионных лекарственных средств, является вода для инъекций. Вода – самый удобный с физиологической точки зрения растворитель, так как она по своему составу и рН близка к жидкостям организма. Используют также изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5% и другие водные растворы, а также неводные растворители – жирные растительные масла.

Для улучшения растворимости труднорастворимых субстанций и повышения стабильности раствора применяют одно- и многоатомные спирты.

Из одноатомных спиртов – спирт этиловый, из многоатомных – пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль.

Стабилизация инфузионных растворов. В процессе приготовления и при последующем хранении препаратов возможно разложение лекарственных веществ, подвергающихся изменениям, в основе которых лежат различные химические процессы: гидролиз, окисление-восстановление, омыление, декарбоксилирование и др. Если такие препараты не стабилизировать, то в них может наблюдаться муть, осадок, изменение цвета, изменение фаз эмульсий.

Стабильность инфузий зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ, значения рН раствора, наличия ионов тяжелых металлов, попадающих в раствор из лекарственных веществ, кислорода, содер-

жащегося в воде и воздухе над раствором, температуры стерилизации.

Химическая стабильность определяется, в основном, устойчивостью активных ингредиентов к гидролитическому разложению и окислению и достигается добавлением соответствующих стабилизаторов или антиоксидантов.

Широко распространена технология обеспечения стабильности растворов посредством введения в их состав:

✓ кислотных или щелочных агентов – кислот хлористоводородной, метансульфоновой, пропионовой, малеиновой, янтарной, уксусной, а также солей натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида, магния хлорида, натрия гидрокарбоната;

✓ антиоксидантов – кислот аскорбиновой и тиомолочной, сульфитов, L-цистеина, монотиоглицерина, пропилгаллата и др.;

✓ солюбилизаторов – маннита, карбоксиметилцеллюлозы, сорбита;

✓ поверхностно-активных веществ различной химической природы – полиоксиэтилированный эфир сорбитана, полиоксиэтилированное касторовое масло или анионные – натрия лаурилсульфат, натрия и калия лаураты, натрия олеат.

Производство инфузионных растворов (см. технологическую блок-схему) включает в себя следующие стадии и операции: подготовку производства, подготовку лекарственных веществ и растворителей, подготовку флаконов и укупорочных средств, приготовление и очистку раствора, наполнение, укупорку и закатку контейнеров (флаконов), стерилизацию контейнеров (флаконов), упаковку, маркировку готовой продукции. Подготовку производства инфузионных растворов осуществляют также, как и инъекционных.

Очистка воздуха, подаваемого в помещения А, В и С классов чистоты, должна быть трехступенчатой. На первой ступени применяются ячейковые фильтры типа ФЯВ или ФЯП, на второй – сухие рулонные фильтры

типа ФРП, на третьей – ячейковые фильтры типа ФЯЛ, ЛАЙК, комбинированные фильтры типа УФ или фильтры типа НЕРА, VЕРА или ULPA.

Специальное оборудование в помещении класса чистоты А создает горизонтальные потоки стерильного воздуха во всем объеме.

Согласно GMP ВОЗ, для производства стерильной лекарственной продукции следует использовать оборудование, которое возможно эффективно стерилизовать паром, сухим жаром или другими способами.

Подготовку воды для инъекций, как правило, осуществляют по технологиям, предлагаемым в технологических регламентах (производственной рецептуре и технологических инструкциях) каждым предприятием изготовителем.

Подготовка тары и укупорочных материалов включает в себя ряд операций: мойки наружной и внутренней поверхностей флаконов, в основном с применением шприцевого или ультразвукового методов или их сочетания.

Стерилизацию флаконов проводят в сушильно-стерилизующих установках туннельного типа, где флаконы проходят три зоны: нагрева до температуры стерилизации в пределах $315 \pm 35^{\circ}\text{C}$, выдержки при этой температуре и охлаждения.

Мойку пробок и колпачков осуществляют с применением нескольких чередующихся операций: обработки моющими средствами, разрешенными к применению, кипячения в растворе натра едкого, кальцинированной соды и кипячением в растворе кислоты хлористоводородной. После каждой операции проводят промывку пробок водой проточной водопроводной, а затем водой очищенной.

Стерилизацию пробок проводят в автоклаве обработкой насыщенным паром с последующей сушкой стерильным горячим воздухом.

Для подготовки пробок используют промышленные стиральные машины и котлы для кипячения пробок.

Мойку, сушку и стерилизацию колпачков проводят идентично операциям подготовки пробок.

Приготовление и очистку растворов осуществляют в соответствии с требованиями технологического процесса.

Растворы для инфузий готовят массообъемным способом, в случае приготовления невязких растворов, т.е. растворимые вещества берут по массе, а растворитель добавляют до получения необходимого объема.

Растворение лекарственных веществ, изотонирование и стабилизацию растворов для инфузий проводят в реакторах (стеклянных, фарфоровых или из специальных сортов высококачественной стали), герметически закрытых, снабженных магнитной или механической мешалкой (лопастной, пропеллерной, турбинной).

Для увеличения скорости растворения необходимо изменять температурный режим и скорость перемешивания, уменьшать вязкость путем изменения гидродинамических условий и предварительно измельчать исходное сырье.

Очистку инфузионных растворов проводят на фильтрационных установках «Миллипор» или «Сарториус».

Наполнение, укупорку и закатку флаконов с инфузионными растворами осуществляют с помощью дозирующих устройств на разливочно-закаточных машинах.

Стерилизацию инфузионных растворов в первичной упаковке (флаконы вместимостью 100, 250 и 450 мл, стекло марки НС-2) проводят термическими методами стерилизации, в частности, паром, для водных препаратов – в автоклаве. В последнее время применяется метод стерилизующей фильтрации.

Упаковку, маркировку готовой продукции проводят общепринятыми способами.

После стопроцентного контроля на отсутствие механических включений контейнеры (флаконы, тароупорочные средства из полимерных материалов) этикетируют и упаковывают.

На этикетке указывают: «Украина», предприятие-изготовитель, город (в ряде случаев – адрес), название препарата на латинском и национальном языках, состав, концентрацию или ионный состав препарата в моль/г, объем препарата в миллилитрах, «Стерильно», осмолярность, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

Обучающие задачи

1. Определите изотоническую концентрацию раствора натрия хлорида, если молекулярная масса его 58,45; изотонический коэффициент (i) = 1,86.

2. Рассчитайте изотоническую концентрацию растворов глюкозы безводной, молекулярная масса которой равна 180,18.

Примеры решений

1. Расчет проводится по формуле:

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

где: C – количество растворенного вещества;

M – молекулярная масса вещества;

V – объем раствора;

0,29 (Δt) – депрессия точки замерзания раствора.

2. Исходя из закона Вант-Гоффа и преобразованного уравнения Менделеева-Клапейрона установлено, что для приготовления изотонического раствора любого неэлектролита, необходимо взять 0,29 моль этого вещества на 1 л раствора.

Количество глюкозы на 1 л изотонического раствора равно:

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

Следовательно, изотоническая концентрация глюкозы равна 5,2%.

Контрольные задачи

1. Составить рабочую пропись на получение 1000 ампул емкостью 50 мл изотонического (5%) раствора глюкозы, если $K_{\text{расх.}}$ равен 1,030, влажность глюкозы 10%.

2. Составить рабочую пропись на получение 500 флаконов емкостью 100 мл изотонического раствора неогемодеза, если $K_{\text{расх.}} = 1,015$. $K_{\text{расх.}}$ условно считать одинаковым для всех ингредиентов прописи.

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление инфузионного раствора неогемодеза

Производственная рецептура *Solutionis pro injectionibus Neohaemodezi*

Инфузионный раствор Неогемодеза во флаконах по 50, 100 и 250 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Поливинилпирролидон низкомолекулярный М.м. 8000 ± 2000	АНД 42-1287-83 ГФУ, С. 443		60,0
2.	Натрия хлорид	АНД 42У-212-1053-99 ГФУ, С. 422	99,0	5,50
3.	Калия хлорид	ГФУ, С. 366 ГФ Х, С. 362	99,0	0,50
4.	Кальция хлорид	ГФУ, С. 371 ФС 42-2567-94	98,0	0,42
5.	Магния хлорид	ГФУ, С. 393; ДСТ 4209-77	98,0	0,005

Продолжение таблицы

6.	Натрия гидрокарбонат	ГФУ, С. 410 ГФ X, С. 430	99,0	0,23
7.	Вода для инъекций	ФС 42у-1-1201-01	рН 5,0- 7,0	
8.	Флаконы	ГОСТ 107-82-85 НТД 107-82-85 11-250-1-НС-2 1-450-1-НС-2		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость желтоватого цвета. Относительная вязкость 1,5-2,1. рН готового продукта 5,2-7,0. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность, токсичность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – при температуре от 0 до 20°C.

Срок годности – 2 года.

Примечание: при транспортировке допускается замораживание препарата.

Неогемодез относится к группе плазмозаменяющих растворов и лекарственных средств, регулирующих метаболические процессы в организме, связывающих токсины.

Краткое описание технологии получения

Неогемодеза во флаконах по 50 мл

Состав (ФС 42У-138-784-98):

Поливинилпирролидон (ПВП)

низкомолекулярный (8000 ± 2000) – 6,00 г

Натрия хлорид – 0,5500 г

Калия хлорид – 0,0500 г

Кальция хлорид – 0,0420 г

Магния хлорид – 0,0005 г

Натрия гидрокарбонат – 0,023 г

Вода для инъекций	– до 100 мл
Ионный состав на 1 моль:	
Натрий-ион	– 0,22000 мг
Калий-ион	– 0,02200 мг
Кальций-ион	– 0,00900 мг
Магний-ион	– 0,00006 мг
Хлор-ион	– 0,36000 мг

Приготовление. Технологический процесс начинают с мойки, сушки и стерилизации флаконов. Наружную мойку перевернутых вниз горлышками флаконов проводят душированием водой обессоленной. Внутреннюю мойку осуществляют с помощью установки вакуумной мойки. Качество мойки определяют выборочно по отсутствию механических включений, путем заполнения флаконов (3-5 штук) профильтрованной очищенной водой и просмотром их на черном и белом фоне при освещении 60 Вт.

Сушку и стерилизацию флаконов проводят в сушильном шкафу при температуре 180-200°C в течение 60 мин.

Мойку резиновых пробок осуществляют путем предварительного замачивания их в теплой (30-50°C) воде с моющим средством на 30-60 мин. Затем тщательно промывают водой очищенной с последующим контролем промывных вод на отсутствие механических включений на черном и белом фоне при освещении 60 Вт.

Стерилизацию резиновых пробок проводят паром под давлением 0,11 МПа при температуре $120^0 \pm 1^0$ С в течение 45 мин.

Мойку, сушку и стерилизацию колпачков проводят аналогично резиновым пробкам.

Подготовленные колпачки проверяют выборочно в количестве не менее 10 образцов на отсутствие механических включений в промывных водах и стерильности по соответствующим методикам НД.

Приготовления раствора состоит из следующих операций: растворение лекарственного вещества; изготовление и стабилизация раствора; стерильная фильтрация.

Раствор готовят массообъемным способом в асептических условиях. Согласно прописи отвешивают необходимое количество ПВП, растворяют в емкости в небольшом количестве воды для инъекций с температурой 40-60°C.

Изотонирование и стабилизацию раствора проводят при температуре 20°C. Растворяют ингредиенты в последовательности, указанной в составе. Объем раствора доводят водой для инъекций до метки и тщательно перемешивают.

Приготовленный раствор должен отвечать следующим требованиям:

- ✓ рН раствора – в интервале 5,2-7,0;
- ✓ внешний вид – прозрачный раствор желтоватого цвета;
- ✓ содержание кальция-иона в 1 моле препарата должно находиться в пределах 0,082-0,101 мг;
- ✓ содержание калия-иона – 0,176-0,264 мг/моль;
- ✓ содержание натрий-иона – 1,98-2,42 мг/моль;
- ✓ содержание хлор-иона – 3,3-4 мг/моль;
- ✓ содержание ПВП – 0,055-0,065 мг/моль;
- ✓ относительная вязкость – 1,4-2,0 кг/м³.

В случае несоответствия раствора приведенным данным, раствор корректируют путем добавления по расчету соответствующего вещества или воды для инъекций.

Стерильную фильтрацию раствора проводят с помощью установки типа «Millipore» с размером пор 0,22 мкм.

Заполнение флаконов раствором «Неогемодеза» осуществляют на универсальной разливочной машине с учетом норм наполнения (см. информационный материал: «Приготовление инъекционных растворов со

стабилизаторами»).

Флаконы укупоривают предварительно подготовленными пробками и алюминиевыми колпачками, которые фиксируют на горловине флакона с помощью закаточной машины.

После укупорки флаконы подвергают стерилизации паром под давлением 0,11 МПа при температуре 120⁰С в течение 8 мин, затем подвергают контролю:

- ✓ на герметичность (согласно ГФУ);
- ✓ отсутствие механических включений (согласно ГФУ).

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства согласно спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ФС 42У-138-784-89.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал) «Инъекционные растворы».

Задание №2. Приготовление инфузионного раствора глюкозы

Производственная рецептура Solutioni Glucosi pro injectionibus

Инфузионный раствор глюкозы 5% во флаконах по 200 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов Г и мл по рабочей прописи
1.	Глюкоза (в пересчете на глюкозу сухую)	ФС 42У-52/37-709-00	99,7	50,0 100,0
2.	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М	ГФУ, С. 380 ГФ XI, вып. 2, С. 77	25,0-38,0	до рН 3,5

Продолжение таблицы

3.	Натрия хлорида	ГФУ, С. 422 АНД 42У-212-1053-99	99,5	0,26
4.	Вода для инъекций	ФС 42у-1-1201-01	рН 5,0-7,0	до 1 л
5.	Флаконы	ГОСТ 107-82-85 НТД 107-82-85 11-250-1-НС-2 1-450-1-НС-2		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета, сладкого вкуса без запаха. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность, токсичность – устанавливаются в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – при температуре не выше 25°C.

Срок годности – 2 года.

Применение: препарат осмодиуретического действия для парентерального питания; наполнение организма жидкостью и разведения лекарственных веществ. 5% инфузионный раствор глюкозы широко применяют при гипогликемии, желудочных заболеваниях, болезнях печени, отеке легких, различных интоксикациях.

Краткое описание технологии получения

инфузионного раствора глюкозы 5% во флаконах по 200 мл

Состав (ФС 42У-138-1270-01):

Глюкоза безводная	– 50,0 г
Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М	– до рН 3,0-4,0
Натрия хлорид	– 0,26 г
Вода для инъекций	– до 1 л

Рабочая пропись:

Глюкоза безводная	– 5,0 г
Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М	– до рН 3,0-4,0
Натрия хлорид	– 0,026 г

Вода для инъекций

– до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с мойки, сушки и стерилизации флаконов нейтрального стекла (см. информационный материал «Инфузионные растворы»).

Приготовление раствора состоит из следующих операций: растворение лекарственного вещества; стабилизация раствора; стерильная фильтрация (см. задание №1).

Согласно рабочей прописи отвешивают необходимое количество глюкозы (с учетом ее влажности) и растворяют в стерильной емкости в половинном количестве воды для инъекций. К раствору добавляют расчетное количество стерильного раствора стабилизатора Вейбеля. Раствор доводят водой для инъекций до метки и перемешивают, полученный раствор корректируют по содержанию глюкозы и рН.

Содержание глюкозы определяют рефрактометрически – в 1 мл препарата должно быть 0,048-0,051 г глюкозы.

Фильтруют раствор с помощью стерильного стеклянного фильтра с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Заполнение флаконов раствором глюкозы 5% для инфузий осуществляют на универсальной разливочной машине с учетом норм наполнения (см. информационный материал: «Приготовление инъекционных растворов со стабилизаторами»).

Укупорку флаконов осуществляют по технологии информационного материала «Инъекционные растворы».

Стерилизацию раствора во флаконах проводят текущим паром при температуре 100⁰С в течение 30 мин или паром под давлением при температуре 120⁰С в течение 8 мин. и подвергают контролю:

- ✓ на герметичность (согласно требованиям НД);
- ✓ отсутствие механических включений (согласно ГФУ).

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ФС 42У-138-1270-01.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал «Инфузионные растворы»).

Задание №3. Приготовление изотонического раствора натрия хлорида

Производственная рецептура Solutioni Natrii Cloridi isotonicе pro injectionibus

***Изотонический раствор натрия хлорида 0,9% в ампулах по 5 мл
Спецификации на исходное сырье***

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Натрия хлорид	ГФ У, С. 422 ФС 42-2572-88	99,0	9,0
2.	Вода для инъекций	ФС 42У-1-1201-01	pH 5,0-6,8	до 1 л
3.	Ампулы УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, солоноватого вкуса. pH готового продукта 7,36-7,47. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 1%. Стерильность, прозрачность, цветность, пирогенность, токсичность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – в хорошо укупореженных контейнерах.

Срок годности – 3 года.

Применение: при больших потерях жидкости, интоксикациях (токсическая диспепсия, холера, состояния после операций).

Краткое описание технологии получения

изотонического раствора натрия хлорида 0,9% в ампулах по 5 мл

Состав (ГФ Х, С. 428):

Натрия хлорид	– 9,0 г
Вода для инъекций	– до 1 л

Рабочая пропись:

Натрия хлорид	– 0,9 г
Вода для инъекций	– до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с мойки 10 ампул нейтрального стекла. Внутреннюю мойку осуществляют с помощью установок вакуумной или шприцевой мойки. Сушку и стерилизацию ампул проводят в сушильном шкафу при температуре 180-200⁰С.

Согласно рабочей прописи отвешивают необходимое количество натрия хлорида и растворяют в стерильном мернике в половинном количестве воды для инъекций. Раствор доводят водой для инъекций до метки и перемешивают. Полученный раствор корректируют по содержанию натрия хлорида и рН. Содержание натрия хлорида определяют аргентометрически с индикатором калия хроматом – в 1 мл препарата должно быть 0,0087-0,0093 г натрия хлорида. Осмолярность раствора (см. информационный материал «Инфузионные растворы») должна быть 302 моль/л.

Фильтруют раствор с помощью стерильного стеклянного фильтра с максимальным размером пор 0,3 мкм и наполняют ампулы шприцевым методом с учетом норм наполнения по НД.

Ампулы запаивают оплавлением или оттяжкой капилляров, стерилизуют текучим паром при температуре 100⁰С в течение 30 мин или паром под давлением при температуре 120⁰С в течение 15 мин. Затем проводят контроль на:

- ✓ герметичность (согласно требованиям НД);
- ✓ отсутствие механических включений (ГФУ).

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – согласно ФС.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал «Инъекционные растворы»).

Контрольные вопросы

1. Классификация стерильных лекарственных препаратов для парентерального применения согласно ГФУ.
2. Классификация инфузионных растворов.
3. Изотонирование инъекционных растворов.
4. Понятие осмоляльности и осмолярности растворов.
5. Методы расчета изотоничности растворов.
6. Изогидричность инъекционных растворов. Способы достижения изогидричности растворов.
7. Изионичность инъекционных растворов.
8. Вязкость инфузионных растворов, ее значение.
9. Концентраты для внутривенных инфузий.
10. Порошки и лиофилизированные лекарственные формы для внутривенных инфузий.
11. Растворители для приготовления инфузионных лекарственных средств.
12. Стабилизация инфузионных растворов.
13. Основные стадии производства инфузионных растворов.
14. Приготовление и очистка инфузионных растворов.
15. Стерилизация инфузионных лекарственных препаратов.
16. Упаковка, маркировка готовой продукции.

Лабораторное занятие №11

 **Тема:** *Производство офтальмологических лекарственных форм*

Цель: *Изучить технологию производства глазных лекарственных форм (глазных капель, мазей и т.д.). Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции, составлять технологическую блок-схему производства.*

Вопросы для самоподготовки

1. Теоретические основы процесса растворения лекарственных веществ.
2. Технологические особенности производства мазей. Применяемое оборудование.
3. Способы стерилизации глазных лекарственных форм.
4. Виды упаковки глазных лекарственных форм. Преимущества и недостатки.

Информационный материал

Офтальмологические лекарственные препараты представляют собой жидкие (капли, инъекционные растворы, примочки), мягкие (мази, суспензии, эмульсии), твердые (вставки, присыпки, тритурационные таблетки, карандаши) и другие лекарственные формы.

К данным лекарственным формам предъявляют такие же требования, как и к инъекционным растворам: они должны быть максимально очищены от механических и микробных загрязнений, иметь точную концентрацию лекарственных веществ, быть изотоничными, стерильными и стабильными, а в отдельных случаях иметь пролонгированное действие и буферные свойства.

Многие действующие вещества, входящие в состав препаратов для офтальмологии, обладают щелочными свойствами, например, алкалоиды,

местные анестетики и некоторые антибиотики. Их офтальмологическое действие определяется строением и функциями роговицы, которая наиболее часто контактирует с лекарственными веществами. Роговица состоит из эпителия и эндотелия, между ними расположена строма. Эпителиальная ткань проницаема для субстанций гидрофобного характера, свободных оснований, но является препятствием для электролитов в форме солей, которые хорошо проникают через строму.

Физиологическая область рН слезной жидкости, как и рН крови, составляет 7,4 (безболезненна), область терпимости охватывает рН от 7 до 9.

Экспериментально установлено, что растворы с рН ниже 5,8 и выше 11,4 в 99% случаев вызывают раздражение глаза.

Для достижения необходимого значения рН растворов для глаз применяются, в основном, фосфатные, ацетатные и другие буферные растворы.

В кислой области наибольшую буферную емкость имеет ацетатный буфер, в щелочной – боратный.

Изготовление глазных лекарственных средств осуществляют в асептических условиях, это обусловлено тем, что они наносятся на конъюнктиву больного глаза. В норме слезная жидкость содержит лизоцим, обладающий способностью лизировать микроорганизмы, попавшие на конъюнктиву, однако при глазных заболеваниях содержание лизоцима (муромидазы) в слезной жидкости снижается и глаз оказывается недостаточно защищенным от воздействия микроорганизмов. В связи с этим, условия проведения технологического процесса производства и все подготовительные операции должны быть такими же как и в производстве стерильных лекарственных форм.

Среди офтальмологических лекарственных форм наибольший удельный вес занимают глазные капли, мази, вставки.

Глазные капли являются наиболее простой формой введения лекарственных веществ при диагностике, профилактике и лечении многих заболеваний глаз.

В качестве растворителей для глазных капель используют воду для инъекций, стерильные жирные масла (персиковое, миндальное и др.).

Необходимым условием для промышленного производства глазных капель является стабильность, т.к. крупносерийное производство требует, чтобы сроки годности глазных капель были достаточно продолжительными.

Для стабилизации глазных капель используют консерванты, вещества, регулирующие рН, буферные системы, антиоксиданты.

Нестойкие (в растворах) препараты могут выпускаться в виде сухого вещества или тритурационных таблеток во флаконах, которые растворяют в воде для инъекций или другом стерильном растворителе перед употреблением.

Гипертонические и гипотонические водные растворы при инстилляциях вызывают дискомфорт и плохо переносятся больными, поэтому глазные капли нуждаются в изотонировании. Помимо изотоничности имеет значение рН растворов, которое должно находиться в пределах рН 4,5-9,0.

Биологическая доступность офтальмологических лекарственных средств в значительной степени зависит от времени контакта лекарственного вещества с тканями в предроговичной области глаз. Увеличение времени действия (продлонгирование) лекарственных веществ позволяет уменьшить дозу и частоту инстилляций, нередко избежать побочного действия.

Перспективными растворителями для получения глазных капель пролонгированного действия, увеличивающими биологическую доступность препаратов являются растворы метилцеллюлозы, 25% раствор ПЭГ-400, 0,1-0,3% растворы микробного полисахарида – аубазидана.

После растворения и стабилизации лекарственного вещества осуществляется фильтрование раствора через стеклянный фильтр.

Выбор способа термической стерилизации глазных капель определяется степенью устойчивости лекарственных веществ в растворах при нагревании. Наиболее часто стерилизацию проводят паром под давлением, для растворов термолабильных веществ – методом тиндализации или стерильного фильтрования.

Глазные мази назначают для смазывания кожи и краев век или для закладывания мази за нижнее веко в конъюнктивальный мешок.

Технология получения глазных мазей осуществляется по стадиям и операциям, характерным для производства обычных мазей. Однако существуют свои особенности.

Лекарственные вещества, не растворимые в мазевой основе, измельчают и просеивают через сито с диаметром отверстий 0,1 мм. Мазевая основа не должна иметь посторонних включений и примесей, быть нейтральной, стерильной и легко распределяться на слизистой оболочке глаза. рН мази должна соответствовать рН слезной жидкости, иначе возникает слезотечение и быстрое вымывание лекарственного вещества.

Обучающие задачи

1. Определить количество натрия хлорида, необходимое для приготовления 100 мл 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида. Изотонический эквивалент папаверина гидрохлорида по натрию хлориду равен 0,1.

2. Составьте рабочую пропись глазных капель для получения 1000 мл 1% изотонического раствора пилокарпина гидрохлорида. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрию хлориду равен 0,22.

Примеры решения

1. Приготовление 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида, необходимо проводить с учетом осмотического давления раствора:

$$0,1 - 1$$

$$x - 2 \quad x = 0,2 \text{ г}$$

Это значит, что 2,0 г папаверина гидрохлорида создадут такую же осмотическую концентрацию, как и 0,2 г натрия хлорида.

Для приготовления изотонического раствора только из натрия хлорида его нужно было бы взять 0,9 г на 100 мл раствора, но поскольку 2,0 г папаверина гидрохлорида тоже участвует в создании осмотического давления, то от количества натрия хлорида необходимо вычесть 0,2 г: $(0,9 - 0,2 = 0,7 \text{ г})$.

Рабочая пропись:

Папаверина гидрохлорида	2,0 г
Натрия хлорида	0,7 г
Воды для инъекций	до 100 мл

2. $0,22 - 1,0 \text{ г}$

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

К 1000 мл 1% раствора пилокарпина гидрохлорида следует добавить:

$$9 \text{ г} - 2,2 \text{ г} = 6,8 \text{ г натрия хлорида.}$$

Рабочая пропись:

Пилокарпина гидрохлорида	10,0 г
Натрия хлорида	6,8 г
Воды для инъекций	до 1000 мл

Контрольные задачи

1. Определить изотоническую концентрацию раствора натрия бромида по изотоническому эквиваленту натрия хлорида (0,62).

2. Определить количество натрия хлорида, необходимое для приготовления 350 мл 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида. Изотонический эквивалент папаверина гидрохлорида по натрию хлориду равен 0,1.

3. Составьте рабочую пропись глазных капель для получения 1300 мл 1% изотонического раствора пилокарпина гидрохлорида. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрию хлориду равен 0,22.

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление глазных капель раствора сульфацила натрия

Производственная рецептура Solutionis Sulfacilli natrii

Глазные капли сульфацил натрия 30% во флаконах по 5 или 10 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Сульфацил натрия	ГФ X, С. 653	99,0	300,0
2.	Натрия метабисульфит	ГФ X, С. 895 ГОСТ 11683-76	Содержание натрия бисульфита в пересчете на SO ₂ не менее 20,5%	
3.	Натрия гидроксид	ГФУ, С. 411 ГОСТ 4328-77	до pH 7,7-8,0	
4.	Вода для инъекций	ФС 42У-1-1201-01	pH 5,0-6,8	до 1 л
5.	Флаконы	ГОСТ 107-82-85 1-450-1-НС-2		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость. рН раствора 7,7. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – в защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: антибактериальное действие.

Краткое описание технологии получения

30% раствора сульфацил натрия во флаконах по 5 или 10 мл

Состав (ГФ Х, С. 319):

Сульфацил натрия – 300,0 г

Натрий метабисульфит – 5,0 г

Раствор натрия гидроксида 1М – до рН 7,7-8,0

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Сульфацил натрия – 30,0 г

Натрий метабисульфит – 0,5 г

Раствор натрия гидроксида 1М – до рН 7,7-8,0

Вода для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Технологический процесс начинают с мойки, сушки и стерилизации 5 флаконов нейтрального стекла. Наружную мойку флаконов проводят водой деминерализованной методом душирования. Внутреннюю мойку осуществляют с помощью вакуумной мойки. Сушку и стерилизацию флаконов проводят в сушильном шкафу при температуре 180-200°C не менее 20 мин.

Резиновые пробки кипятят при 100°C в течение 1 ч, промывают обессоленной водой и ополаскивают свежеперегретой водой очищенной

до отрицательной реакции на ионы Cl^- сушат, в закрытой емкости передают на укупорку флаконов.

Металлические колпачки также предварительно моют и сушат.

Приготовление раствора проводят согласно рабочей прописи. В асептических условиях отвешивают необходимое количество натрия метабисульфита, растворяют в стерильной мерной емкости в половинном количестве воды для инъекций, добавляют 1 М раствора натрия гидроксида до рН 7,7-8,0. Затем рассчитанное количество сульфацил натрия растворяют при постоянном перемешивании в растворе натрия метабисульфата и натрия гидроксида, после чего объем раствора доводят водой для инъекций до метки и снова перемешивают. Полученный раствор корректируют по содержанию сульфацил натрия и рН.

Содержание сульфацил натрия в растворе должно быть 29,0-30,9%. рН раствора 7,5-8,5 (потенциометрически).

Раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Фасовку раствора во флаконы осуществляют на универсальной разливочной машине с учетом норм наполнения.

Флаконы укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками, которые закатывают на закаточной машине.

Флаконы стерилизуют при температуре 100°C в течение 30 мин, после чего их подвергают контролю на: нормы наполнения; герметичность; отсутствие механических включений.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – проводят согласно соответствующей НД.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал «Инъекционные растворы»).

Задание №2. Приготовление глазных капель раствора цинка сульфата с кислотой борной

Производственная рецептура Solutionis Zinci Sulfatis et Acidi borici

Глазные капли цинка сульфата 0,25% или 0,5% и кислоты борной 2% во флаконах по 10 мл

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Цинка сульфат	ГФУ, С. 484 ГФ Х, С. 739	99,5%	2,5
2.	Кислота борная	ГФ Х, С. 46	99,5%	20,0
3.	Вода для инъекций	ФС 42У-1-1201-01	pH 5,0-6,8	до 1 л
4.	Флаконы	ГОСТ 107-82-85 1-450-1-НС-2		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость. pH раствора 4,5-5,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 1%. Стерильность, прозрачность, пирогенность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – список Б, в прохладном защищенном от света месте.

Применение: антисептическое действие (глазные капли).

Краткое описание технологии получения

0,25% цинка сульфата и 2% кислоты борной во флаконах по 10 мл

Состав (ФС 42-124-72):

Цинка сульфат – 2,5 г

Кислота борная – 20,0 г

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Цинка сульфат – 0,25 г

Кислота борная – 2,0 г

Вода для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Мойку, сушку и стерилизацию 5 флаконов нейтрального стекла проводят идентично (см. описание технологии получения).

Подготовку резиновых пробок и алюминиевых колпачков для укупорки флаконов проводят аналогично заданию №1.

Приготовление раствора проводят согласно рабочей прописи. В асептических условиях отвешивают необходимое количество кислоты борной, растворяют в стерильной мерной емкости в половинном объеме воды для инъекций. Затем рассчитанное количество цинка сульфата помещают в мерник и растворяют при постоянном перемешивании. Полученный раствор корректируют по содержанию действующих веществ и рН.

Содержание цинка сульфата должно быть в пределах 0,237-0,262%, кислоты борной – 1,9-2,1%. рН раствора 4,5-5,5 (потенциометрически).

Раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Фасовку раствора во флаконы осуществляют на универсальной разливочной машине с учетом норм наполнения.

Флаконы укупоривают предварительно подготовленными резиновыми пробками и металлическими колпачками, которые закатывают на закаточной машине.

Флаконы стерилизуют при температуре 100⁰С в течение 30 мин или при 120⁰С в течение 8 мин, после чего их подвергают контролю на:

- ✓ нормы наполнения;
- ✓ герметичность;

✓ отсутствие посторонних механических включений.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – проводят согласно НД.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал «Инъекционные растворы»).

Задание №3. Приготовление глазных капель пилокарпина гидрохлорида

Производственная рецептура Solutionis Pilocarpini hydrochloridi

Глазные капли пилокарпина гидрохлорида 1% в тубик-капельницах

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Исходные вещества	НД	Содержание, %	Масса компонентов г и мл по рабочей прописи
1.	Пилокарпина гидрохлорид	АНД 42-2969-93	99,0	10,0
2.	Кислота борная	ГФ Х, С. 46	99,5	19,0
3.	Вода для инъекций	ФС 42У-1-1201-01	рН 5,0-6,8	до 1 л

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка опалесцирующая жидкость. рН раствора 3,5-5,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – список А, в прохладном защищенном от света месте.

Применение: миотическое (противоглаукоматозное) действие.

Краткое описание технологии получения раствора пилокарпина гидрохлорида 1% в тубик-капельницах

Состав (ФС 42-572-76):

Пилокарпина гидрохлорид – 10,0 г

Кислота борная – 19,0 г

Вода для инъекций – до 1 л

Рабочая пропись:

Пилокарпина гидрохлорид – 1,0 г

Кислота борная – 1,9 г

Вода для инъекций – до 100 мл

Приготовление. Мойку, сушку и стерилизацию 5 флаконов нейтрального стекла проводят идентично (см. описание технологии 30 % раствора сульфацила натрия).

Приготовление раствора проводят согласно рабочей прописи. В асептических условиях отвешивают необходимое количество кислоты борной, растворяют ее в небольшом количестве воды для инъекций. Затем вносят пилокарпина гидрохлорид, содержимое тщательно перемешивают и доводят объем до метки водой для инъекций.

Содержание пилокарпина гидрохлорида должно быть в пределах 0,9-1,1%, кислоты борной – 1,8-2,0%. рН раствора 3,5-5,0 (потенциометрически).

Фильтруют раствор через стерильный стеклянный фильтр с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Раствор разливают в стерильные тубик-капельницы по 1,5 мл, герметически укупоривают тубик горячим прессованием и стерилизуют. Затем проводят контроль на:

- ✓ нормы наполнения;
- ✓ герметичность;
- ✓ отсутствие посторонних механических включений.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции – проводят согласно НД.

Маркировка и упаковка (см. информационный материал «Инъекционные растворы»).

Задание №4. Приготовление глазных капель пилокарпина гидрохлорида с метилцеллюлозой

Производственная рецептура Solutionis Pilocarpini hydrochloridi cum methylcellulosa

Глазные капли пилокарпина гидрохлорида 1% с метилцеллюлозой во флаконах по 10 мл

Спецификации на исходное сырье и растворители

№ п/п	Исходные вещества и материалы	НД	Содержание, %	Масса компонентов и мл по рецептурной прописи
1.	Пилокарпина гидрохлорид	АНД 42-2969-93	99,0	10,0
2.	Метилцеллюлоза водорастворимая	ВФС 42-21-85-83 ТУ 6-05-1857-78 марки МЦ-100	99,0	5,0
3.	Нипагин	ФС 42-1460-80	97,0	1,0
4.	Вода для инъекций	ФС 42У-1-1201-01	pH 5,0-6,8	до 1 л
5.	Флаконы	ГОСТ 107-82-85; 1-450-1-НС-2		

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка опалесцирующая жидкость. pH раствора 3,5-5,5. Посторонние примеси – суммарное содержание не более 2%. Стерильность, прозрачность, пирогенность – в соответствии с требованиями ГФУ.

Хранение – список А, в прохладном защищенном от света месте.

Применение: миотическое (противоглаукоматозное) пролонгированное действие.

Краткое описание технологии получения раствора пилокарпина гидрохлорида 1% с метилцеллюлозой во флаконах по 10 мл

Состав (ФС 42-686-77):

Пилокарпина гидрохлорид	– 10,0 г
Метилцеллюлоза водорастворимая	– 5,0 г
Нипагин	– 1,0 г
Вода для инъекций	– до 1 л

Рабочая пропись:

Пилокарпина гидрохлорид	– 1,0 г
Метилцеллюлоза водорастворимая	– 0,5 г
Нипагин	– 0,1 г
Вода для инъекций	– до 100 мл

Приготовление. Мойку, сушку и стерилизацию 5 флаконов нейтрального стекла проводят идентично (см. описание технологии 30 % раствора сульфацила натрия).

Подготовку резиновых пробок и алюминиевых колпачков для укупорки флаконов проводят идентично (см. описание технологии 30 % раствора сульфацила натрия).

Согласно рабочей прописи в асептических условиях проводят приготовление 0,5% раствора метилцеллюлозы. Рассчитанное количество метилцеллюлозы заливают небольшим количеством воды для инъекций, нагретой до 75-80°C, и оставляют для набухания на 1-1,5 часа. По истечении времени набухания емкость с метилцеллюлозой переносят в холодильник на 2-3 часа. Профильтрованный раствор метилцеллюлозы, частично разбавляя водой для инъекций, количественно переносят в стерильную емкость.

Отвешивают необходимое количество нипагина по рабочей прописи и растворяют в 0,5% растворе метилцеллюлозы, затем вводят пилокарпина гидрохлорид и доводят объем до метки водой для инъекций. Раствор перемешивают и определяют количественное содержание пилокарпина гидрохлорида и рН раствора.

Содержание пилокарпина гидрохлорида должно быть в пределах 0,9-1,1%. рН раствора 3,5-5,5 (потенциометрически).

Полученный раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Раствор разливают во флаконы на универсальной разливочной машине, герметично укупоривают и стерилизуют горячим паром под давлением при 120°C в течение 8 мин, после чего их подвергают контролю на:

- ✓ нормы наполнения;
- ✓ герметичность;
- ✓ отсутствие посторонних механических включений.

Контроль полупродуктов проводят в соответствии с технологической схемой производства по спецификациям.

Контроль качества готовой продукции проводят согласно НТД.

Маркировка и упаковка (см. описание технологии 30 % раствора сульфацила натрия).

Контрольные вопросы

1. Классификация глазных лекарственных форм.
2. Требования ДФУ предъявляемые к глазным лекарственным формам.
3. Вспомогательные вещества, используемые в производстве глазных лекарственных форм.
4. Способы стерилизации глазных лекарственных форм.
5. Производство глазных капель по технологии «Ботлпак».
6. Упаковка глазных лекарственных форм.

7. Контроль качества глазных лекарственных форм.

Лабораторное занятие №12

 **Тема:** *Фармацевтические препараты, находящиеся под давлением*

Цель: *Изучить основные подходы к производству аэрозольных препаратов и оценки их качества, руководствуясь нормативно-технической документацией и теоретическими основами создания препаратов под давлением. Уметь рационально подбирать технологическое оборудование и упаковку, правильно производить расчеты и составлять технологические блок-схемы производства.*

Вопросы для самоподготовки

1. Как используются аэрозольные препараты в быту?
2. Приведите дисперсионную классификацию и охарактеризуйте жидкие лекарственные препараты.
3. В чем заключается проблема «озоновых дыр» в атмосфере?

Информационный материал

Фармацевтические препараты под давлением – препараты, в которых действующие и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закупоренном клапаном. Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначены для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полость тела и т.д.

Существует несколько **классификаций** препаратов под давлением:

- 1) В зависимости от физико-химических свойств состава их классифицируют на двух- и трехфазные системы. В двухфазных системах жидкая фаза обычно представляет собой раствор действующих веществ в про-

пелленте или смеси пропеллента с растворителем, т.е. эта система имеет две фазы: газообразную и жидкую. В трехфазных находятся три отдельных фазы: газообразная, твердая и жидкая.

2) В зависимости от размера частиц дисперсной фазы, их разделяют на распылительные (диаметр частиц до 50 мкм, концентрация пропеллента – до 80%), душевые (диаметр частиц до 200 мкм, концентрация пропеллента 30-70%) и пенные (диаметр частиц свыше 200 мкм, концентрация пропеллента – до 30%).

3) В зависимости от применения аэрозоли бывают медицинскими и фармацевтическими.

Аэрозоли медицинские – это аэрозоли одного или нескольких фармацевтических препаратов в виде твердых или жидких частиц, которые получают с помощью специальных стационарных установок и назначают, в основном, для ингаляционного введения.

Аэрозоли фармацевтические представляют собой готовую лекарственную форму, которая состоит из баллона, клапанно-распылительной системы и содержимого различной консистенции, способного с помощью пропеллента выводиться из баллона. По назначению их разделяют на следующие группы: ингаляционные, отоларингологические, дерматологические, стоматологические, проктологические, гинекологические, офтальмологические, специального назначения (диагностические, перевязочные, кровоостанавливающие и т.д.).

Для получения аэрозолей используют большое количество различных химических веществ. Все они могут быть разделены на три основных группы: активные действующие, вспомогательные вещества (растворители, ароматизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы, консерванты, консистентные вещества и др.) и пропелленты.

Одним из основных компонентов во время производства аэрозолей являются эвакуирующие газы – *пропелленты*, которые создают повышенное внутреннее давление.

В зависимости от *давления насыщенного газа* пропелленты можно разделить на основные, способные создавать самостоятельно в упаковке давление не менее 2 атм., и вспомогательные, создающие давление менее 1 атм.

В зависимости от *агрегатного состояния пропелленты* разделяют на три группы:

1. Сжиженные газы:

А) Фторорганические соединения (фтор- и фторхлоруглеводные - фреоны).

Благодаря их способности сочетаться со многими органическими растворителями, химической инертности, нетоксичности фреоны являются основной группой веществ, которые применяют в аэрозолях в качестве пропеллентов.

Недостатком фреонов является их неустойчивость к влаге: даже незначительное количество воды, контактируя с фреонами, вызывает их быстрый гидролиз.

Б) Углеводороды парафинового ряда (пропан, бутан, изобутан и др.).

В сравнении с хладонами они стабильны в водных средах, легче воды, поэтому их рационально применять для распыления препаратов на водной основе. Однако легковоспламеняемость парафиновых углеводородов не позволяет им конкурировать с препаратами на основе органических растворителей.

В) Хлорированные углеводороды (этилхлорид, 1,1,1-трихлорэтан, винилхлорид и др.).

Только винилхлорид может быть рекомендован как самостоятельный пропеллент, остальные имеют низкое давление паров, но могут быть

использованы в качестве растворителей и соразтворителей для уменьшения давления в смеси с другими пропеллентами для создания бытовых аэрозолей.

2) *Сжатые газы* – азот, азота закись, углерода диоксид.

Сжатые газы имеют ряд ценных свойств, благодаря которым их применяют как пропелленты: химическая инертность, нетоксичность, низкая стоимость. Однако давление в баллоне в результате выхода продукта падает, что влечет неполное использование препарата. Кроме того, вследствие падения давления изменяется характеристика струи (ее интенсивность, влажность, степень дисперсности), что является нежелательным явлением для фармацевтических аэрозолей.

3) *Легколетучие органические растворители* – метиленхлорид, этиленхлорид и др.

В производстве аэрозолей они широко используются в качестве вспомогательных пропеллентов.

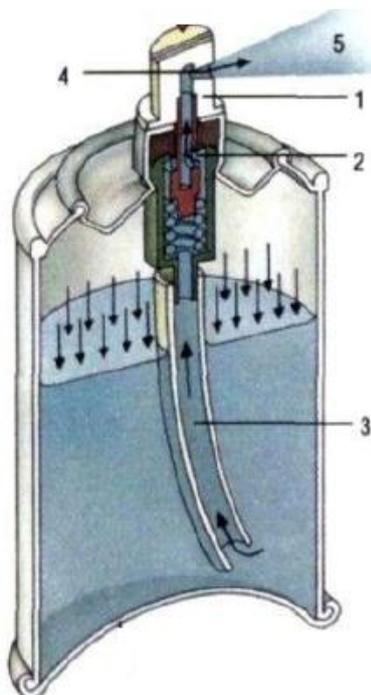


Рис. 8. Строение аэрозольного баллона:

1 – головка клапана; 2 – клапан; 3- сифоновая трубка;

4 – сопло; 5 – распыляемое вещество

Аэрозольная упаковка состоит из баллона, в середине которого находится концентрат и пропеллент, герметически закрытые клапаном с распылительной головкой (рис. 8).

В зависимости от материала, из которого изготовленные баллоны, их разделяют на несколько видов: металлические, стеклянные, пластмассовые и комбинированные. Каждый вид баллонов имеет преимущества и недостатки. При их использовании учитывают, в основном, стоимость, наличие материалов для их изготовления, а также возможность упаковки тех или иных продуктов. Емкость упаковок может быть разной: от 3 мл до 3 л, кроме стеклянных, емкость которых ограничена 300 мл.

Стандартная клапанно-распылительная система имеет следующие элементы:

- *Распылитель (насадка)* служит для приведения клапана в действие и для распыления препарата. Он может быть разной конструкции и конфигурации, в зависимости от того, в каком агрегатном состоянии должны находиться препараты и пути их введения.
- *Шток* служит для открытия и закрытия клапана. Полость штока является частью камеры расширения.
- *Пружина* возвращает шток в исходное положение для закрытия клапана.
- *Манжета* герметизирует места соединения штока с отверстием в чашке (капсуле) клапана и является ниппелем, закрывающим или открывающим отверстие в штоке.
- *Корпус* – место, где собраны все детали, а его полость – часть камеры расширения.
- *Сифоновая трубка* служит для подачи содержимого из нижней части баллона к клапану.
- *Прокладка* герметизирует места крепления клапана на баллоне.

- *Чашка (или капсула)* предназначена для сборки всех деталей клапана и крепления его на баллоне.

По способу эвакуации препарата клапаны разделяют на клапаны непрерывного и дозирующего действия, которые, в свою очередь, классифицируют на:

– *клапаны стандартные* – применяются для эвакуации продуктов парфюмерно-косметической, химической, фармацевтической, пищевой промышленности и т.д.

– *клапаны универсальные* – распыляют содержимое под любым углом и применяются для эвакуации продуктов химической и парфюмерно-косметической промышленности;

– *клапаны реверсивные* – распыляют содержимое только в перевернутом положении и применяются преимущественно для эвакуации продуктов фармацевтической промышленности.

Принцип действия стандартного аэрозольного клапана заключается в следующем: клапан приводится в действие нажатием на распылительную головку вертикально вниз. Вместе с головкой движется вниз шток, сжимая пружину. Отверстие в штоке попадает из-под резиновой прокладки в полость кармана, заполненного продуктом. В это отверстие направляется продукт и через полость штока поступает в головку для распыления. При освобождении головки пружина поднимает шток вверх и действие клапана прекращается.

В настоящее время определились 4 альтернативных направления создания безвредных агентов-эвакуаторов (пропеллентов), разработаны новые методы распыления, совершенствуются имеющиеся конструкции аэрозольных упаковок:

- обычные аэрозольные упаковки с пропеллентами, не содержащими фтор: насыщенные парафиновые углеводороды метанового

ряда (пропан, бутан, изобутан) и сжатые газы (азот, окись азота, двуокись углерода и др.);

- двухкамерные баллоны, в которых пропеллент отделен от продукта и не попадает в окружающую среду (рис. 9);
- упаковки с механическим распылителем помпового типа;
- сжимаемые полимерные и другие баллоны.

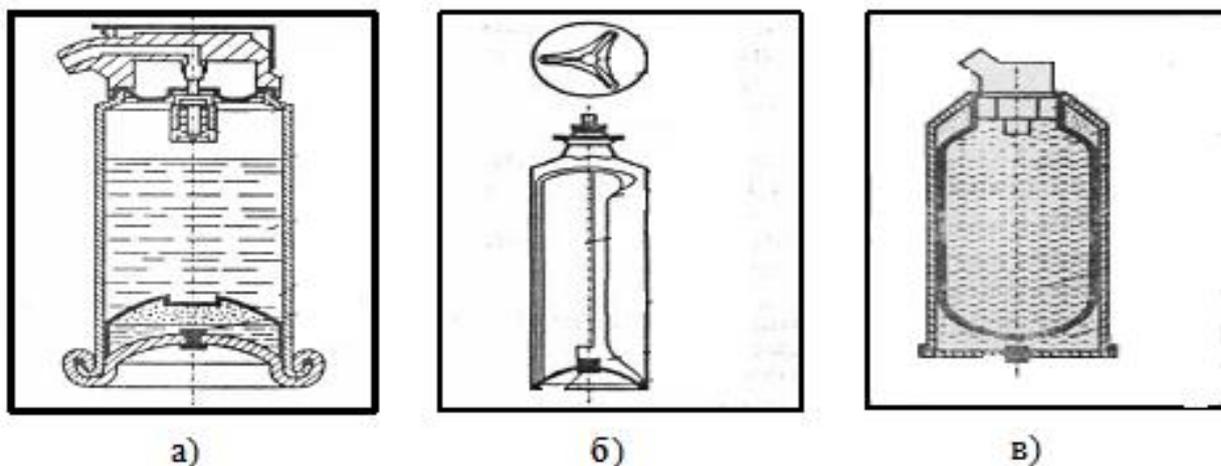


Рис. 9. Двухкамерные аэрозольные упаковки:

- а - аэрозольная упаковка с поршнем; б - аэрозольная упаковка с вкладышем;
в – аэрозольная упаковка с внутренним мешочком.

Технология приготовления аэрозолей состоит из следующих стадий (см. технологическую блок-схему производства аэрозолей):

- 1) подготовка производства;
- 2) подготовка сырья и растворителя;
- 3) подготовка баллонов к наполнению;
- 4) приготовление и очистка аэрозольного концентрата;
- 5) фасовка концентрата в баллоны;
- 6) укупорка аэрозольных баллонов;
- 7) заполнение аэрозольных баллонов пропеллентом;
- 8) проверка баллонов на прочность и герметичность;
- 9) контроль качества препаратов под давлением;
- 10) фасовка, упаковка, маркировка готовой продукции.

Стандартизация:

- органолептический контроль (внешний вид, контроль на наличие механических включений);
- физико-химический контроль (внутреннее давление баллона, герметичность, определение процентного выхода содержимого контейнера, определения средней массы препарата в одной дозе (для дозирующих клапанов), определение дисперсности частиц аэрозоля, нормы наполнения баллона);
- химический контроль (качественный и количественный анализ действующих веществ);
- биологический контроль.

Обучающие задачи

1. Определите среднюю массу одной дозы, которая выдается аэрозолем, если масса баллона с распылителем составляет 35,05 г, а после 15 нажатий – 30,15 г. Объясните причины, которые во время нажатия на шток дозирующего клапана могут не обеспечивать порционные выбросы содержимого баллона.
2. При определении дисперсности частиц аэрозоля их размер составил 280 мкм. К какому типу принадлежит этот аэрозольный препарат?
3. Составьте рабочую пропись для получения 600 упаковок препарата «Ингалипт», если $K_{расх.}$ на стадии приготовления аэрозольного концентрата и его фасовки составляет 1,025, а на стадии заполнения баллонов пропеллентом – 1,012.

Примеры решения

1. Согласно формуле средняя масса одной дозы составляет:

$$m_{ср} = \frac{35,5 - 30,15}{15} = 0,33 \text{ г}$$

Содержимое баллона может не выдаваться по следующим причинам:

а) отсутствует эвакуирующий газ (пропеллент), который обеспечивает порционные выбросы содержимого баллона;

б) может быть засорена сифоновая трубка, с помощью которой содержимое баллона подается наружу.

2. Аэрозоли с диаметром частиц дисперсной фазы свыше 200 мкм принадлежат к пенным аэрозольным препаратам.

3. Для заполнения 600 аэрозольных упаковок с учетом расходного коэффициента необходимо взять:

Стрептоцида растворимого $0,75 \times 600 \times 1,025 = 461,25$ г

Норсульфазола растворимого $0,75 \times 600 \times 1,025 = 461,25$ г

Тимола $0,015 \times 600 \times 1,025 = 9,225$ г

Масла эвкалиптового $0,015 \times 600 \times 1,025 = 9,225$ г

Масла мяты перечной $0,015 \times 600 \times 1,025 = 9,225$ г

Спирта этилового 95% $1,8 \times 600 \times 1,025 = 1107$ г

Сахара молочного $1,5 \times 600 \times 1,025 = 922,5$ г

Глицерина $2,1 \times 600 \times 1,025 = 1291,5$ г

Твина-80 $0,9 \times 600 \times 1,025 = 553,5$ г

Воды очищенной до 18450 мл

Пропеллента (азота под давлением 6 атм.) $0,35 \times 600 \times 1,012 = 212,52$ г

Контрольные задачи

1. Аппаратчик проводил наполнение аэрозольных баллонов, содержащих концентрат препарата «Ингалипт», азотом под давлением 8 атм. Оцените действия аппаратчика.

2. Составьте рабочую пропись для 1000 мл аэрозольного концентрата, который выводится из баллона в виде пены. Составьте материаль-

ный баланс, если $K_{расх} = 1,200$. Состав пенообразовательного препарата «Аэрозоль Нитазола» на одну упаковку, г:

Нитазола	1,0
Емульсионного воска	2,5
Масла оливкового	6,5
Глицерина	2,5
<u>Воды очищенной</u>	<u>37,5</u>
Хладона 12	10,0

3. После технологической операции «Наполнение пропеллентом» аппаратчик проверил стеклянные баллоны, покрытые защитной полимерной оболочкой на прочность и герметичность в водяной бане при температуре $30 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. Правильно ли поступил аппаратчик?

4. Во время контроля качества стеклянных баллонов для аэрозольных препаратов, покрытых полимерной оболочкой, установлено, что они выдерживают внутреннее давление – 15 кгс/см^2 . Качественные баллоны или нет?

Лабораторная работа

Задание №1. Изучение строения и принципа действия дозирующих и недозирующих аэрозольных клапанов

Проведите детальное изучение составляющих частей аэрозольных клапанно-распылительных систем, определите принципиальное отличие в строении клапана дозирующего действия. Проведите ручную сборку аэрозольных клапанов.

Задание №2. Оценка потребительских свойств препарата «Ингалипт» разных форм выпуска

ИНГАЛИПТ – аэрозольный комбинированный препарат, терапевтические свойства которого predeterminedены комплексом его действующих веществ. Обладает антимикробными и противовоспалительными свойствами.

«ИНГАЛИПТ-АЭРОЗОЛЬ» (АО «Стома»)	"ИНГАЛИПТ-Н" (ООО «Микрофарм»)
Состав: – стрептоцид растворимый – 0,75 г – норсульфазол растворимый – 0,75 г – тимол – 0,015 г – масло эвкалиптовое – 0,015 г – масло мяты перечной – 0,015 г – спирт этиловый 95% – 1,8 г	Состав: – стрептоцид растворимый – 0,75 г – норсульфазол натрия – 0,75 г – тимол – 0,015 г – масло мяты перечной – 0,015 г – масло эвкалиптовое – 0,015 г – глицерин – 2,1 г
– сахар – 1,5 г – глицерин – 2,1 г – твин-80 – 0,9 г – вода очищенная – до 30 мл	– твин-80 – 0,9 г – вода очищенная – до 30 мл
Прозрачная жидкость от светло-до темно-желтого цвета, сладкая на вкус, находящаяся в баллоне с клапаном непрерывного действия под давлением сжатого газа (азота). При нажатии на клапан образуется дисперсная струя с характерным запахом тимолола и ментола.	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета, специфическая на вкус, находящаяся в алюминиевом баллоне с механическим насосом дозирующего действия. При нажатии на клапан образуется тонкодисперсная струя с характерным запахом тимолола и ментола.
Форма выпуска: по 30 мл препарата в аэрозольных баллонах емкостью 65 мл.	Форма выпуска: по 30 мл препарата в аэрозольных баллонах емкостью 35 мл.

А. На основании приведенных данных оцените свойства препаратов и их потребительское значение по следующим критериями:

1. Объем и масса флаконов.
2. Содержание пропеллента и его свойства.
3. Внутреннее давление аэрозольного баллона.
4. Дозирование лекарственного препарата во время использования.

Б. Приготовьте «Ингалипт-аэрозоль» и проведите контроль его качества.

Приготовление спрея «Ингалипт»

Производственная рецептура *Præparationes pharmaceuticae in vasis "Inhalypum"*

«Ингалипт-спрей», 30,0 г в баллонах по 65 мл.

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье и растворители	НД	Содержание %	Количество компонентов согласно рабочей прописи г или мл
1.	Стрептоцид растворимый	ГФ СССР X изд., С. 648	не менее 99,0%	0,75 г
2.	Норсульфазол растворимый	ГФ СССР X изд., С. 472	не менее 99,0%	0,75 г
3.	Тимол	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 459	не менее 99,0%	0,015 г
4.	Масло эвкалиптовое	ГФУ, 1-ое изд., доп. 2, С. 434	не менее 50,0%	0,015 г
5.	Масло мяты перечной	ГФ СССР X изд., С. 488	не менее 50,0%	0,015 г
6.	Спирт этиловый 95%	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 339	не менее 96,2%	1,8 г
7.	Сахар молочен	ГФ СССР X изд., С. 601		1,5 г
8.	Глицерин	ГФУ, 1-ое изд., С. 353	не менее 98,0% и не более 101,0%	2,1 г
9.	Твин-80	ЕФ 4 изд. 200 С. 1087		0,9 г
10.	Вода очищенная	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 306	pH 6,0-6,8	до 30 мл

Спецификации на готовую продукцию.

Описание. Прозрачная жидкость от светло- до темно-желтого цвета, сладкая на вкус, находящаяся в баллоне с клапаном. При нажатии на клапан образуется дисперсная струя с характерным запахом тимола и ментола.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок пригодности – 2 года.

Применение: препарат антимикробного и противовоспалительного действия.

Краткое описание технологии получения спрея

Рабочая пропись:

Стрептоцид растворимый	0,75 г
Норсульфазол растворимый	0,75 г
Тимол	0,015 г
Масло эвкалиптовое	0,015 г
Масло мяты перечной	0,015 г
Спирт этиловый 95%	1,8 г
Сахар молочный	1,5 г
Глицерин	2,1 г
Твин-80	0,9 г
Вода очищенная	до 30 мл.
Пропеллент (азот под давлением = 6 атм.)	0,25-0,35 г

Приготовление. Стрептоцид, норсульфазол, сахар молочный и глицерин растворяют в воде (раствор №1). Тимол, эвкалиптовое и мятное масла, твин-80, растворяют в спирте (раствор №2). После этого раствор №1 небольшими порциями добавляют к раствору №2 и тщательным образом перемешивают. Концентрат фасуют в баллоны и обеспечивают их клапанно-распылительными устройствами.

Контроль качества приготовленных аэрозольных препаратов осуществляют по следующим технологическими параметрами: определяют герметичность и прочность аэрозольной упаковки; нормы наполнения баллона; контроль на наличие механических включений; химический контроль; дисперсность частиц аэрозоля, который подается из распылительной головки; наличие давления в упаковке с пропеллентом. После получения позитивных результатов в соответствии с НД готовую продукцию маркируют и пакуют в групповую тару.

Задание №3. Изучение технологических характеристик клапанно-распылительных систем разных производителей.

Оцените работу клапанно-распылительной системы по следующим показателям: средняя масса одной дозы, размер частиц аэрозоля.

Определение средней массы одной дозы

При температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ распылителем нажимают 5-6 раз на шток клапана для создания давления в середине баллона и получения дисперсной струи. Далее баллон с распылителем взвешивают с точностью до 0,01 г (m_1), нажимают на шток клапана от 1 до 20 раз и снова взвешивают (m_2). Среднюю массу одной дозы рассчитывают по формуле:

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

где n – число нажатий.

Отклонение в дозе допускается не более $\pm 20\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Определение размера аэрозольных частиц

На предметное стекло наносят тонкий слой смеси вазелина и масла вазелинового (1:1) для фиксации аэрозольных частиц. Испытуемый препарат распыляют с помощью механического клапана, нажимая на шток клапана до упора, пока не образуется аэрозольное облако. В аэрозольное об-

лако вносят подготовленное предметное стекло, на которое оседают частицы испытуемого раствора.

Размер частиц определяют с помощью микроскопа, в окуляр которого вставляют специальную сетку с делением 20 мкм. (при увеличении 10x8). Определение проводят в 25 полях зрения. Размер частиц определяют вдоль наиболее длинной оси.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение аэрозолей как фармацевтических препаратов.
2. Классификация препаратов под давлением.
3. Преимущества и недостатки аэрозолей.
4. Пропелленты, используемые в производстве аэрозолей. Требования к ним.
5. Классификация пропеллентов.
6. Охарактеризуйте виды аэрозольных баллонов, которые используются.
7. Строение аэрозольного клапана и принцип его работы.
8. Типы клапанно-распылительных систем.
9. Пути замены озоноразрушающих пропеллентов в технологии аэрозолей.
10. Охарактеризуйте альтернативные виды баллонов и клапанно-распылительной системы.
11. Охарактеризуйте технологию приготовления препаратов под давлением.
12. Контроль качества аэрозолей.

МОДУЛЬ 2. Производство твердых и мягких лекарственных средств **Промышленное получение пластырей медицинских**

Смысловой модуль 3. Физико-химические и фармако-технологические свойства порошков, гранул. Приготовление таблеток методом прямого прессования и с предварительной грануляцией. Промышленное производство таблеток, каплет, пелет, таблеток, покрытых оболочкой. Производство медицинских капсул. Технологические аспекты изготовления капсул и таблеток с модифицированным высвобождением действующих веществ.

Лабораторное занятие №13

Тема: *Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств сыпучих материалов в производстве таблеток*

Цель: *Изучить физико-химические и технологические свойства порошкообразных действующих веществ и их влияние на технологию таблетирования.*

Вопросы для самоподготовки

1. Приведите классификацию порошков по составу, способу применения, характеру дозирования.
2. Как влияет дисперсность измельченных материалов на стабильность и биодоступность фармацевтических препаратов?
3. Назовите основные правила смешивания порошков.

Информационный материал

Производство таблеток начинается с изучения свойств исходных веществ, которые во многом определяют рациональный способ таблетирования, выбор ассортимента и количества вспомогательных веществ. Как действующие материалы применяют сыпучие вещества в виде порошко-

образных (размер частиц до 0,2 мм) или гранулированных (размер частиц от 0,1 до 3 мм) частиц, которые имеют определенные физико-химические и технологические свойства.

Физико-химические свойства порошкообразных веществ включают в себя форму и размеры кристаллических частиц, удельную, контактную поверхность и истинную плотность порошков, коэффициент контактного трения, наличие кристаллизационной воды, растворимость, смачиваемость, гигроскопичность и др.

Порошкообразные действующие вещества являются грубодисперсными системами и имеют частицы разных форм и размеров. Большинство из них является кристаллическими системами; аморфное состояние встречается реже.

Частицы порошков чаще всего бывают анизодиаметрическими (несимметричные, разноосные). Они могут быть удлинённой формы, когда длина значительно превышает ширину (палочки, иголки и др.), или пластинчатыми, когда длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, листочки, и т. п.). Меньшая часть порошкообразных веществ имеет изодиаметрические частицы (симметричные, равноосные) – шарообразной формы, кубики, октаэдры и т. п.

Форма и размер частиц порошков зависят: у кристаллических веществ от структуры кристаллической решетки и условий роста частиц в процессе кристаллизации, у измельченных растительных материалов – от анатомо-морфологических особенностей измельченных органов растений и типа измельчающей машины.

Известно много способов определения формы и размеров частиц дисперсных систем: ситовой, микроскопический, седиментационный, адсорбционный, рентгеноструктурный и др. Наиболее распространенным методом является изучение этих свойств с помощью оптического или электронного микроскопов.

Форму частиц определяют по отношению их средней длины к средней ширине – так называемый фактор формы. Существует шесть кристаллических систем: кубическая, гексагональная, тетрагональная, ромбическая, моноклиническая, триклиническая.

Среди действующих веществ, которые используются для производства таблеток, значительное место занимают кристаллогидраты. Их поведение в технологическом процессе получения таблеток различно, и в ряде случаев требует особенных подходов при проведении любой технологической стадии. Так, для некоторых веществ нужны специальные условия сушки: без нагревания или при температуре, не выше 30°C; некоторые прессуются в таблетки непосредственно без вспомогательных веществ и др.

Кристаллизационная вода играет важную роль в образовании кристалла, определяя его структуру. Химические методы определения расположения кристаллизационной воды недостаточно объективны, и только рентгеноструктурный анализ позволяет установить количество и положение ее молекул. От наличия кристаллизационной воды зависит явление «цементации», то есть увеличение времени распадаемости таблеток.

Одним из важнейших физико-химических свойств действующих порошкообразных веществ, которые определяют поверхностную активность частиц количественно, является способность твердой поверхности взаимодействовать с различными жидкими средами, то есть лиофильность, а при взаимодействии с водой – гидрофильность.

Физико-химические характеристики таблетлируемых масс находятся в тесной взаимосвязи с технологическими свойствами порошкообразных веществ, такими как: фракционный (гранулометрический состав), насыпной объем, сыпучесть, угол естественного откоса, сила выталкивания, стойкость таблеток к раздавливанию, содержание влаги, время распадаемости.

Измельченность порошка и его фракционный состав могут быть определены посредством просеивания через сита с определенными размерами отверстий.

Номер сита (номинальный размер отверстия, мкм)	Допуск для отверстия, мкм			Диаметр провода, мкм		
	Максимальный допуск для отверстия	Допуск для среднего значения размера отверстия	Промежуточный допуск	Рекомендованный номинальный диаметр	Допустимая граница	
	+X	±Y	+Z	d	d _{max}	d _{min}
11200	770	350	560	2500	2900	2100
8000	600	250	430	2000	2300	1700
5600	470	180	320	1600	1900	1300
4000	370	130	250	1400	1700	1200
2800	290	90	190	1120	1300	950
2000	230	70	150	900	1040	770
1400	180	50	110	710	820	600
1000	140	30	90	560	640	480
710	112	25	69	450	520	380
500	89	18	54	315	360	270
355	72	13	43	224	260	190
250	58	9.9	34	160	190	130
180	47	7.6	27	125	150	106
125	38	5.8	22	90	104	77
90	32	4.6	18	63	72	54
63	26	3.7	15	45	52	38
45	22	3.1	13	32	37	27
38	—	—	—	30	35	24

Соответственно, степень измельченности порошка выражают следующими терминами:

Грубый порошок – не менее 95% массы порошка должно проходить через сито номером 1400 и не более 40% массы порошка - через сито номером 355.

Средне-мелкий порошок – не менее 95% массы порошка должно проходить через сито номером 355 и не более 40% массы порошка - через сито номером 180.

Мелкий порошок – не менее 95% массы порошка должно проходить через сито номером 180 и не более 40% массы порошка - через сито номером 125.

Очень мелкий порошок – не менее 95% массы порошка должно проходить через сито номером 125 и не более 40% массы порошка - через сито номером 90.

Если такие параметры не могут быть использованы, измельченность порошка выражают отношением массы порошка, который прошел через сито (сита), к общей массе испытуемого порошка, в процентах (m/m).

Если указан один номер сита, то не менее 97% массы порошка должно проходить через указанное сито, если нет других указаний в частной статье. Для определения измельченности порошка собирают сита, порошок полностью просеивают и взвешивают каждую фракцию.

Насыпная плотность порошков – отношение массы неуплотненного образца к его объему, включая и междучастичный свободный объем. Насыпная плотность зависит как от плотности частичек порошка, так и от пространственного расположения частичек в слое порошка. Насыпную плотность выражают в граммах на миллилитр, хотя Международная Единица выражается в килограммах на метр кубический ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$), поскольку измерения проводят с помощью цилиндра. Насыпную плотность можно также выражать в граммах на сантиметр кубический (г/см^3).

Способность порошков к увеличению объема зависит от приготовления, обработки, хранения, а также от обращения с пробой. Частички могут быть упакованы по диапазону насыпной плотности и больше того, наименьшее нарушение порошкового слоя может привести к изменению насыпной плотности. Поэтому насыпную плотность порошков очень часто тяжело измерить с хорошей воспроизводимостью и при представлении результатов важно указывать условия проведения испытания.

Плотность после усадки – увеличенная насыпная плотность, которая достигается механическим встряхиванием образца порошка в резервуаре. Насыпную плотность после усадки получают механическим встряхиванием градуированного мерного цилиндра или емкости, которые содержат образец порошка. После определения начального объема или массы порошка в мерном цилиндре или емкости проводят механическое встряхивание до получения постоянного объема или массы.

Текучесть (сыпучесть) – способность порошкообразной системы высыпаться из емкости воронки или «течь» под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала. Материал, имеющий плохую сыпучесть в воронке, прилипает к ее стенкам, что нарушает ритм его поступления в матрицу. Это приводит к тому, что заданная масса и плотность таблеток будут колебаться.

Прессуемость порошка (гранулята) – это способность его частиц к взаимному притяжению и сцеплению под давлением. Прессуемость характеризуется прочностью модельной таблетки после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше при равных условиях прочность таблетки.

Действующие вещества, которые входят в состав таблетки, имеют разную индивидуальную прессуемость. Значение прессуемости таблеточных масс играет важную роль в технологии получения таблеток. Значение этой величины дает возможность подобрать вспомогательные вещества, метод получения, соответствующие пресс-формы, и правильно определить силу давления для получения высококачественных таблеток.

Давление выталкивания – сопротивление, которое возникает во время выталкивания таблетки из матрицы, обусловленное силами адгезии и трения, которые действуют на боковую поверхность таблетки, является пропорциональным давлению прессования и зависит от свойств прессуемых материалов. Большое давление выталкивания приводит к расслоению

таблеток и быстрому изнашиванию пресс-инструмента. Величина давления выталкивания обычно является одним из показателей для определения количества антифрикционных веществ.

Обучающие задачи

1. При просеивании сырья получили основную фракцию, которая проходит через сито №180 – 95% и 25% через сито №125. К какому виду порошков относится данный фракционный состав?

Примеры решения

1. Данные показатели просеянного порошка соответствует мелкому порошку (не менее 95% прошли через сито №180 и не более 40% порошка – через сито №125).

Контрольные задачи

1. Во время просеивания сырья через сито №90 получили отсев в количестве 97% и 3% через сито №63. Определите тип фракционного состава данной порошкообразной массы.

2. При анализе качества исследуемой субстанции обнаружено, что серии 100513, 110513, 130513 обладают сыпучестью 11,1, 8,0, 5,1 с/100 г, соответственно. Какие причины могли привести к подобному разбросу данных? Какая из перечисленных серий субстанции лучше?

Лабораторная работа

Задание №1. Определение фракционного (гранулометрического) состава

Методика. 100,0 г порошка, взвешенных с погрешностью $\pm 0,1$ г, просеивают через набор из пяти последовательно собранных сит. Сита необходимо использовать с диаметром отверстий 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 и 0,1 мм. Навеску порошка помещают на верхнее (самое крупное) сито и весь

комплект встряхивают (вручную или на механизированном устройстве) в течение 5 мин. Затем сита снимают по очереди одно за другим. Просев и отсеvy материала на ситах взвешивают. Содержание фракций различной крупности выражают в процентах от общей массы. Фракцию, прошедшую через сито определенного размера, обозначают знаком «-» (минус), а оставшуюся на данном сите - знаком «+» (плюс). Например, фракция, прошедшая через сито с диаметром отверстий 1,0 мм, но оставшаяся на сите с размером отверстий 0,5 мм, допустим, составляет 25 %, тогда записывают: $-1,0+0,5 = 25 \%$.

Задание № 2. Определение формы и размера частиц порошков методом микроскопии

Методика. Определённое количество порошка (напр., от 10,0 мг до 100,0 мг) суспендируют в 10 мл соответствующей жидкости, в которой порошок не растворяется, добавляют, если необходимо, вспомогательное вещество, которое улучшает смачиваемость частиц. Порцию полученной гомогенной суспензии помещают в расчётную чашку микроскопа и наблюдают форму частиц и их площадь, соответствующую не менее 10,0 мкг исследуемого порошка.

Учитывают все частицы, размеры которых выходят за пределы установленного интервала. Допустимое количество частиц, которое выходит за пределы установленного интервала, указано в частных статьях.

Задание № 3. Определение насыпной плотности материала

Насыпную (объемную) плотность порошка определяют на устройстве для вибрационного уплотнения порошков 545Р-АК-3 Мариупольского завода технологического оборудования (МЗТО) (рис. 10), который состоит из таких частей:

— градуированный цилиндр объемом 250 мл (цена деления - 2 мл); масса цилиндра – (220 ± 44) г;

— стряхивающее устройство, которое обеспечивает (250 ± 15) соскоков цилиндра в минуту с высоты $(3 \pm 0,2)$ мм, или номинально (300 ± 15) соскоков с высоты (14 ± 2) мм; подставка для градуированного цилиндра, снабженная держателем, имеет массу (450 ± 10) г.

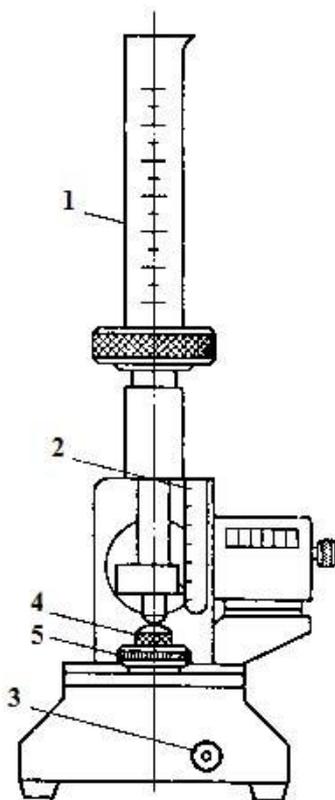


Рис. 10. Прибор для определения насыпной плотности сыпучих материалов 545Р-АК-3 ЖЗТО: 1 – измерительный цилиндр, 2 – шкала, 3 – тумблер, 4 – регулировочный винт; 5 – контргайка

Методика. Взвешивают 5,0 г порошка с точностью до 0,001 г и осторожно, без уплотнения засыпают его в измерительный цилиндр (1) и записывают насыпной объем до усадки (V_0) с точностью до ближайшей метки. Устанавливают амплитуду колебаний (35–40 мм) посредством регулировочного винта (4) и после отметки по шкале (2) фиксируют положение контргайкой (5). Частоту колебаний устанавливают при помощи трансформатора в пределах 100-120 кол/мин по счетчику.

Прибор включают тумблером (3) и проводят 10, 500 и 1250 соскоков цилиндра на одном образце порошка, фиксируя объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} с точностью до ближайшей метки. Если разность между V_{500} и V_{1250} меньше 2 мл, полученный V_{1250} является насыпным объемом после усадки. Если разность между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, испытание повторяют, например, проводя еще 1250 соскоков цилиндра, пока разность измерений не будет составлять меньше 2 мл. Рассчитывают насыпную плотность в граммах на миллилитр, используя формулу m/V_f (где V_f - конечный объем после усадки). Обычно при исследовании этого показателя желательны повторные испытания. В результатах следует отметить высоту падения цилиндра.

В зависимости от насыпной плотности (ρ_n) различают порошки следующим образом:

$\rho_n > 2000 \text{ кг/м}^3$ – весьма тяжелые,

$1100 < \rho_n < 2000 \text{ кг/м}^3$ – тяжелые,

$600 < \rho_n < 1100 \text{ кг/м}^3$ – средние,

$\rho_n < 600 \text{ кг/м}^3$ – легкие.

Задание № 4. Определение текучести (сыпучести)

Определение проводят согласно методике, приведенной в ГФУ.

Метод воронки с виброустройством. Допускается проводить определение сыпучести с использованием воронки с виброустройством, что обеспечивает амплитуду колебаний от 0,04 мм до 0,1 мм при частоте 50 Гц.

Конструкция должна обеспечивать устойчивость прибора при вибрации.

Методика. В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто заслонкой, помещают без уплотнения навеску используемого материала с точностью 0,25 г. Включают виброустройство и через 20 с открывают за-

слонку. Определяют время, необходимое для полного высыпания образца из воронки. Проводят три определения.

Наиболее точные результаты, с хорошей воспроизводимостью получают при определении сыпучести на стандартных приборах, например, приборе модели GDT фирмы «Эрвека» (Германия) или вибрационном устройстве модели ВП-12А Мариупольского завода технологического оборудования (рис. 11).

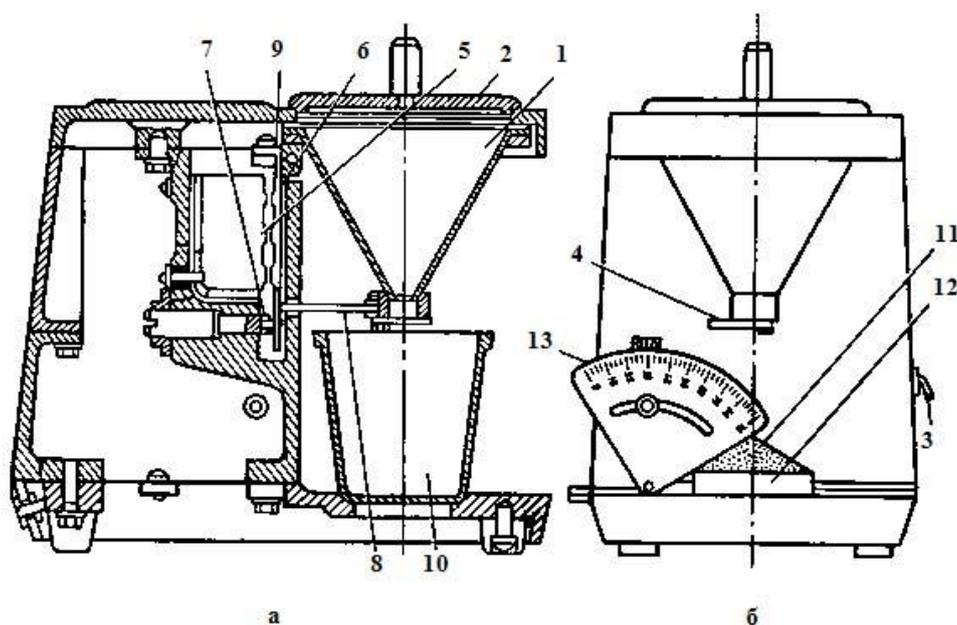


Рис. 11. Устройство прибора модели ВП-12А

- а – измерение сыпучести; б – измерение угла естественного откоса;
 1 – воронка; 2 – крышка; 3 – тумблер; 4 – заслонка; 5 – электромагнит;
 6 – якорь; 7 – амортизатор; 8 – тяга; 9 – шарнир; 10 – приемный стакан;
 11 – горка; 12 – кольцо; 13 – угломер

Устройство состоит из корпуса, внутри которого смонтированы все функциональные узлы. В приборе предусмотрена вибрация конусной воронки путем жесткого соединения ее с электромагнитным устройством, работающим от сети переменного тока. Навеску порошка засыпают в воронку (1), предварительно сняв крышку (2). Включают устройство тумблером (3) при закрытой заслонке (4) и одновременно включают электромагнит (5) и секундомер. Электромагнит притягивает якорь (6), сжимая

амортизатор (7). С частотой 50 Гц вибрация от якоря передается воронке, которая связана с якорем при помощи тяги (8) и шарнира (9). После 20 с утряски, необходимой для получения стабильных результатов, открывают заслонку (4) и наблюдают за истечением порошка из воронки в приемный стакан (10). Точность отсчета времени истечения до 0,2 с. По окончании истечения прибор отключают.

Сыпучесть рассчитывают по формуле:

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

где: V_c – сыпучесть, г/с;

m – масса навески, г;

t – полное время опыта, с;

20 – время утряски, с.

Обычно проводят 3 повторных измерения и окончательный результат вычисляют по формуле:

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

где: n – число повторных опытов = 3.

Косвенной характеристикой свойства сыпучести является определение угла естественного откоса – угол между образующей конуса из сыпучего материала (11) и горизонтальной плоскостью (12). Данную характеристику определяют с помощью того же прибора. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах от 25-35° для хорошо сыпучих и до 60-70° для менее сыпучих материалов. Отсюда, чем меньше угол откоса, тем выше сыпучесть.

Для определения угла естественного откоса, предварительно устанавливают объем порошка, который должен заполнить кольцо (12), с образованием горки (11). Затем полученный объем порошка засыпают в воронку, включают виброустройство, открывают заслонку. После истечения

порошка выключают виброустройство, убирают излишки порошка и подводят угломер (13), определяя по шкале угол естественного откоса.

Задание № 5. Определение прессуемости

Оборудование. Для определения прессуемости материала навеску порошка массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с диаметром отверстий 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе с давлением 120 МПа.

Методика. Навеску исследуемой массы отвешивают на ручных весах, помещают в матрицу, которая поддерживается нижним пуансоном, и вставляют верхний пуансон. Матрицу помещают на середину плунжера гидравлического пресса и прессуют до необходимого удельного давления, которое обозначено на манометре.

После прессования таблетку выталкивают из матрицы нижним пуансоном.

Полученную таблетку взвешивают на торсионных весах, высоту измеряют микрометром, коэффициент прессуемости ($K_{\text{пресс}}$, г/мм) вычисляют по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{H}$$

где: m – масса таблетки, г (10^{-3} кг);

H – высота таблетки, мм (10^{-3} м).

Прессуемость может быть определена по стойкости таблетки к раздавливанию на приборах ХНИХФИ или ТВТ фирмы «Эрвека» и выражена в кг или ньютонах.

Задание № 6. Определение силы выталкивания таблеток из матриц

Методика. Для определения давления выталкивания навески порошка (гранулята) массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с диаметром отверстий 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе с давле-

нием 120 МПа. Выталкивание запрессованной таблетки проводят нижним пуансоном. При этом на манометре пресса регистрируется усилие выталкивания.

Выталкивающее усилие рассчитывают по формуле:

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

где: $P_{\text{вытал}}$ – давление выталкивания, МПа;

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

$S_{\text{пл}}$ – площадь плунжера, равна 26,4 см², (10⁻⁴ м²);

$S_{\text{бок}}$ – площадь боковой поверхности таблетки (2πrh), м².

Контрольные вопросы

1. Назовите физико-химические свойства порошков и гранулятов и объясните их значение.
2. Объясните влияние физико-химических свойств порошков и гранулятов на фармако-технологические свойства таблеток.
3. Определение размера и формы частиц порошков.
4. Цель и метод определения фракционного состава порошка и гранул.
5. Влияние размера частиц порошка и гранул на процесс таблетирования.
6. Влияние влагосодержания порошков на процесс прессования.
7. Определение насыпной плотности порошков.
8. Влияние физико-химических свойств на насыпную плотность.
9. Определение сыпучести и влияние данного параметра на процесс таблетирования.
10. Прессуемость порошкообразных материалов.
11. Значение давления выталкивания при производстве таблеток.

Лабораторное занятие №14

📖 **Тема:** *Получение таблеток с использованием метода прямого прессования*

Цель: *Изучить получение таблеток методом прямого прессования с использованием вспомогательных веществ и без них*

Вопросы для самоподготовки

1. Таблетки как лекарственная форма. Положительные и отрицательные свойства таблеток.
2. Устройство пресс-инструмента и требования, предъявляемые к нему.
3. Охарактеризуйте строение пресс-инструмента и принцип работы эксцентриковых и ротационных таблеточных машин.

Информационный материал

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, которая содержит одну дозу одного или больше действующих веществ и получена прессованием определенного объема частиц.

В зависимости от назначения и способа применения различают следующие виды таблеток:

1. *Oriblettae* – применяемые перорально.
2. *Solublettae* – используемые для приготовления полосканий, спринцеваний и других растворов, применяемых в медицинской практике.
3. *Injectablettae* – асептически приготовленные.
4. *Resoriblettae* – всасывающиеся слизистой оболочкой рта.
5. *Implantablettae* – используемые для имплантации.
6. *Dulliblettae* – сладкого вкуса, применяемые в детской практике.
7. *Bacilli, boli, uretratoria, vagitoria* – прессованные уретральные и вагинальные.

Таблетки для орального применения могут быть классифицированы как:

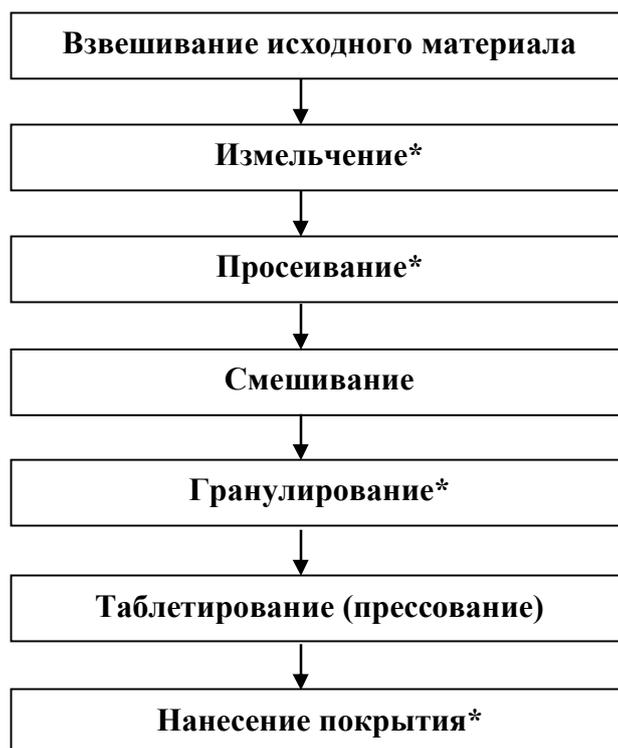
- таблетки без оболочки;
- таблетки, покрытые оболочкой;
- таблетки «шипучие»;
- таблетки растворимые;
- таблетки диспергированные;
- таблетки, диспергированные в ротовой полости;
- таблетки с модифицированным высвобождением;
- таблетки кишечнорастворимые;
- таблетки для применения в полости рта;
- оральные лиофилизаты.

По способу приготовления таблетки делятся на:

прессованные – *Tabulettae compressae*;

формованные – *Tabulettae friabiles*.

Для большинства фармацевтических препаратов технология производства таблеток состоит из следующих разрозненных операций: взвешивания исходного материала, измельчения, просеивания, смешивания, грануляции, таблетирования (прессования), нанесения покрытия. Некоторые из перечисленных операций при производстве таблеток могут отсутствовать. Основные стадии производства таблеток показаны на рис. 12.



* – операция может отсутствовать.

Рис. 12. Основные стадии производства таблеток

Прямое прессование – это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала – сыпучесть и прессуемость, и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции. Оно имеет ряд преимуществ:

- а) сокращается время технологического процесса производства таблеток;
- б) в ряде случаев уменьшается количество вводимых в состав таблеток вспомогательных веществ;
- в) сокращаются трудозатраты, энергоресурсы, оборудование, производственные площади;
- г) снижается стоимость таблеток.

Наиболее распространены три общие технологические схемы получения таблеток: с применением влажной грануляции, сухой грануляции и прямого прессования (рис. 13).

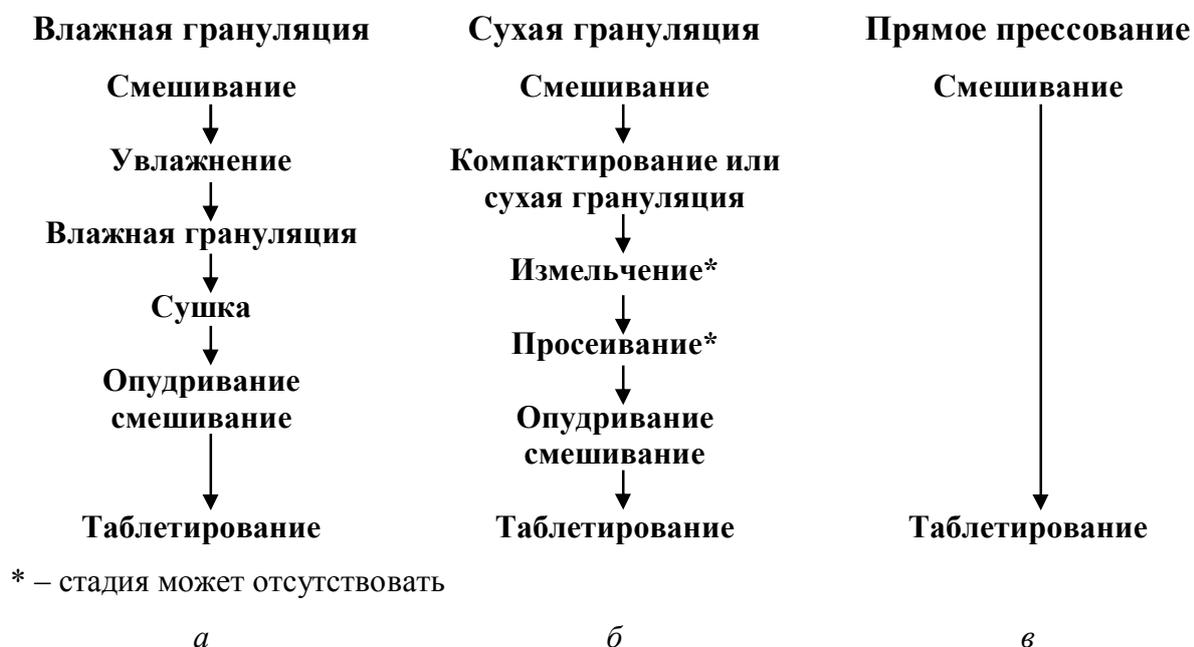


Рис. 13. Общие технологические схемы получения таблеток: *a* – с применением влажной грануляции; *б* – с применением сухой грануляции; *в* – прямым прессованием.

В настоящее время таблетирование без грануляции осуществляют по следующим направлениям:

- 1) с предварительно направленной кристаллизацией прессуемого вещества;
- 2) с применением специальных вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства лекарственных порошков;
- 3) с использованием новых дозирующих устройств роторных таблеточных машин, обеспечивающих стандартную массу таблеток (использование вакуума в матрицах, применение вибраторов и ворошителей в загрузочных воронках).

Прямому таблетированию без применения вспомогательных веществ подвергаются лекарственные субстанции, имеющие кристаллы изо-

диаметрической структуры, а именно: аммония бромид, аммония хлорид, калия бромид, калия хлорид, натрия бромид, цинка сульфат, сера, антифибрин, гексаметилентетрамин, мочеви́на.

Для прямого прессования сульфадимезина, фенобарбитала, эфедрина гидрохлорида, кислоты аскорбиновой, натрия гидрокарбоната требуется добавление лактозы, аэросила или смеси одной части магния стеарата и 9 частей талька.

Для таблетирования без грануляции квасцов алюмокалиевых, кислоты ацетилсалициловой, бромкамфоры, панкреатина и пепсина требуется добавление небольших количеств скользящих веществ, в основном, тонкоизмельченного крахмала или талька.

Перспективными способами прямого прессования индивидуальных лекарственных веществ являются вакуумное прессование и вибрационное прессование, обеспечивающие получение прочных таблеток при небольшом давлении.

Обучающие задачи

1. Составить материальный баланс, определить выход, трату (потери), расходный коэффициент, если суммарное количество исходного материала 100,0 кг, а количество готового продукта 99,0 кг.

2. Какое количество скользящих веществ (талька) необходимо взять для изготовления 30,0 кг массы таблеток?

Примеры решения

1. Сначала находим $K_{\text{расх.}}$:

$$K_{\text{расх.}} = \frac{100}{99} = 1,010$$

Далее рассчитываем выход:

$$\eta = \frac{99,0}{100} \times 100\% = 99\%$$

Находим потери: $100,0 - 99,0 = 1,0$ кг или

Трату рассчитываем:

$$E = \frac{1}{100} \times 100 = 1,0 \text{ кг}$$

Суммарный материальный баланс имеет вид:

$$100,0 = 99,0 + 1,0$$

2. Содержание в таблетках талька не должно превышать 3%. Поэтому, на 30,0 кг массы следует взять не более 0,9 кг талька.

Контрольные задачи

1. Составить материальный баланс, определить выход, трату (потери), расходный коэффициент, если исходное количество загружаемого сырья составило 120,0 кг, а количество готового продукта 119,8 кг.

2. Какое максимальное количество антифрикционного вещества (кальция стеарата) допускается добавить для получения таблеток массой 45 кг методом прямого прессования?

Лабораторная работа

Задание № 1. Приготовление таблеток натрия хлорида по 0,9

Производственная рецептура *Tabulettae Natrii Chloridi 0,9*

Таблетки натрия хлорида по 0,9

Спецификации на исходное сырьё

Состав ингредиентов на одну таблетку (ФС 42-2623-89):

№ п/п	Наименование сырья	НД	Содержание	
			г	%
1.	Натрия хлорид	ГФУ, вып. 1, доп. 1, С. 422	0,9	100,0
Средняя масса таблетки			0,9	100,0

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Таблетки белого цвета, солёные на вкус, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Диаметр таблетки (12,0±0,3) мм, высота (4,0±0,2) мм.

Хранение – в плотно закрытой таре, в прохладном месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: для приготовления изотонического раствора натрия хлорида (одна таблетка на 100 мл раствора) в асептических условиях.

Краткое описание технологии производства таблеток

натрия хлорида 0,9

Рабочая пропись на 10 таблеток:

Натрий хлорид 9,0 г

Приготовление: кристаллы натрия хлорида имеют кубическую изодиаметрическую структуру, поэтому он обладает хорошей сыпучестью и прессуемостью. В связи с этим, таблетки готовят из чистого натрия хлорида без добавления вспомогательных веществ. Натрия хлорид отсеивают от мелких и крупных фракций с помощью двух сит с диаметром отверстий 0,25 и 0,5 мм. Для приготовления таблеток используют фракцию с размером частиц 0,25-0,5 мм в количестве, рассчитанном по числу таблеток.

Перед таблетированием просеянный продукт подсушивают в сушильном шкафу при 45°C в течение 30 мин., после чего прессуют на таблеточном прессе.

Контроль качества готовой продукции проводят согласно ГФУ.

Полученные таблетки пакуют и маркируют.

Задание №2. Приготовление таблеток гексаметилентетрамина по 0,5 г (Tabulettae Hexamethylentetramini 0,5 g)

Производственная рецептура Tabulettae Hexamethylentetramini

0,5 g

Таблетки гексаметилентетрамина по 0,5

Спецификации на исходное сырьё

Состав ингредиентов на одну таблетку:

№ п/п	Наименование сырья	НД	Содержание	
			г	%
1.	Гексаметилентетрамин		0,5	100,0
Средняя масса таблетки			0,5	100,0

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Диаметр таблетки (12,0±0,3) мм, высота (4,0±0,2) мм.

Хранение – в плотно закрытой таре, в прохладном месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: как антисептическое средство при инфекционных процессах в мочевыводящих путях (циститах, пиелитах и т.д.). Действие основано на способности препарата разлагаться в кислой среде с образованием формальдегида.

Краткое описание технологии производства таблеток

таблеток гексаметилентетрамина 0,5 г

Приготовление. Рассчитанное количество порошка гексаметилентетрамина просеивают через сито с диаметром отверстий 0,25мм и пресуют на эксцентриковой таблеточной машине, предварительно установив дозирующий механизм на получение таблеток массой 0,5г.

Однако для того, чтобы при просеивании гексаметилентетрамин не прилипал к стенкам матрицы и пуансона и не «спекался», таблетирование следует вести при умеренном давлении 800 кг/см² (80 мн/м²).

Контроль качества готовой продукции проводят согласно ГФУ.

Полученные таблетки пакуют и маркируют.

Задание №3. Приготовление таблеток кислоты ацетилсалициловой 0,5 г

Производственная рецептура Tabulettae Acidi Acethylsalylicylici 0,5

Спецификации на исходное сырьё

Состав ингредиентов на одну таблетку:

№ п/п	Наименование сырья	НД	Содержание	
			г	%
1	Кислота ацетилсалициловая	ГФУ, вып. 1, С. 391	0,50000	83,33
2	Кислота лимонная моногидрат	ГФУ, вып. 1, доп. 2, С. 462	0,00017	0,03
3	Крахмал картофельный	ГОСТ 7699-78 или ЕФ	0,08300	13,83
4	Тальк медицинский	ГФУ, вып. 1, доп. 2, С. 553	0,01683	2,81
Средняя масса таблетки			0,60000	100,0

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Таблетки белого цвета, слабокислого вкуса, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Диаметр таблетки (12,0±0,3) мм, высота (4,0±0,2) мм.

Хранение – в плотно закрытой таре, в прохладном месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: в качестве противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего средства.

Краткое описание технологии производства таблеток

кислоты ацетилсалициловой 0,5

Технологический процесс включает стадии подготовки сырья, получения массы для таблетирования, таблетирования, фасовки и упаковки готовой продукции.

Если кислота ацетилсалициловая имеет кристаллы в форме пластинок, то подготовка лекарственного вещества к таблетированию состоит в том, что его отсеивают от мелких и крупных фракций с помощью сит с диаметром отверстий 0,25 и 0,5 мм. Для производства таблеток использу-

ют фракцию с размером частиц 0,25-0,5 мм в количестве, рассчитанном по числу заданных таблеток. Если препарат состоит из кристаллов выраженной игольчатой формы, его предварительно измельчают в шаровой мельнице в течение 5-10 мин, после чего используют для таблетирования без отделения мелких и крупных фракций.

Крахмал сушат в сушильном шкафу при 60°C до остаточной влажности 3-5%. Крахмал, кислоту лимонную и тальк просеивают через сита с размером отверстий 0,25-0,5 мм. Отвешивают рассчитанное количество порошков и смешивают в лабораторном смесителе или ступке, прессуют на таблеточной машине таблетки массой 0,6 г и диаметром 12 мм и обеспыливают.

Контроль качества готовой продукции проводят согласно ГФУ.

Полученные таблетки пакуют и маркируют.

Контрольные вопросы

1. Характеристика таблеток как лекарственной формы. Виды и группы таблеток.
2. Сущность прямого прессования.
3. Положительные и отрицательные стороны прямого прессования.
4. Основные направления производства таблеток прямым прессованием.
5. Стадии технологического процесса получения таблеток прямым прессованием.
6. Характеристика физико-химических и технологических свойств лекарственных веществ, подвергающихся прямому прессованию без добавления вспомогательных веществ.
7. Характеристика и номенклатура вспомогательных веществ в производстве таблеток прямым прессованием.

Лабораторное занятие №15

📖 **Тема:** *Получение таблеток с использованием грануляции*

Цель: *Научиться готовить таблетки с использованием разных способов грануляции и оценивать их качество в соответствии с требованиями нормативно-технической документации.*

Вопросы для самоподготовки

1. Теоретические основы таблетирования.
2. Влияние физико-химических и технологических свойств на процесс таблетирования и выбор технологии получения таблеток.
3. Принцип работы таблеточных машин и сушилок.

Информационный материал

Грануляция – это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины для улучшения сыпучести таблетированной массы и предотвращения ее расслаивания.

На сегодняшний день различают такие основные виды грануляции: сухую грануляцию, влажную грануляцию, смешанную грануляцию и структурную грануляцию.

Сухая грануляция применяется в тех случаях, когда влажная грануляция влияет на стабильность и/или физико-химические характеристики лекарственных веществ, а также когда лекарственное и вспомогательные вещества после проведения процесса влажной грануляции плохо сжимаются. Следует отметить, что при изготовлении таблеток сухая грануляция используется реже, чем влажная грануляция или прямое прессование.

Метод сухой грануляции заключается в перемешивании действующих и вспомогательных веществ, первичном их уплотнении с дальнейшим превращением в гранулы или порошок. Первичное уплотнение осуществляется 2 способами: брикетированием и компактированием. Второй спо-

соб осуществляется уплотнением смеси порошков под давлением во время их прохождения между двумя горизонтальными валками, которые вращаются навстречу один другому на валковом компакторе или рол-компакторе. Полученные пластины разбиваются на гранулы в измельчителе, который расположен в нижней части установки.

При **влажной грануляции** в массу добавляют связующие растворы, улучшающие сцепление между частицами. Для того, чтобы порошок гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально (исходя из физико-химических свойств порошков). Если увлажнителя мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много – масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой. Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, плотную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся на отдельные комочки при сдавливании.

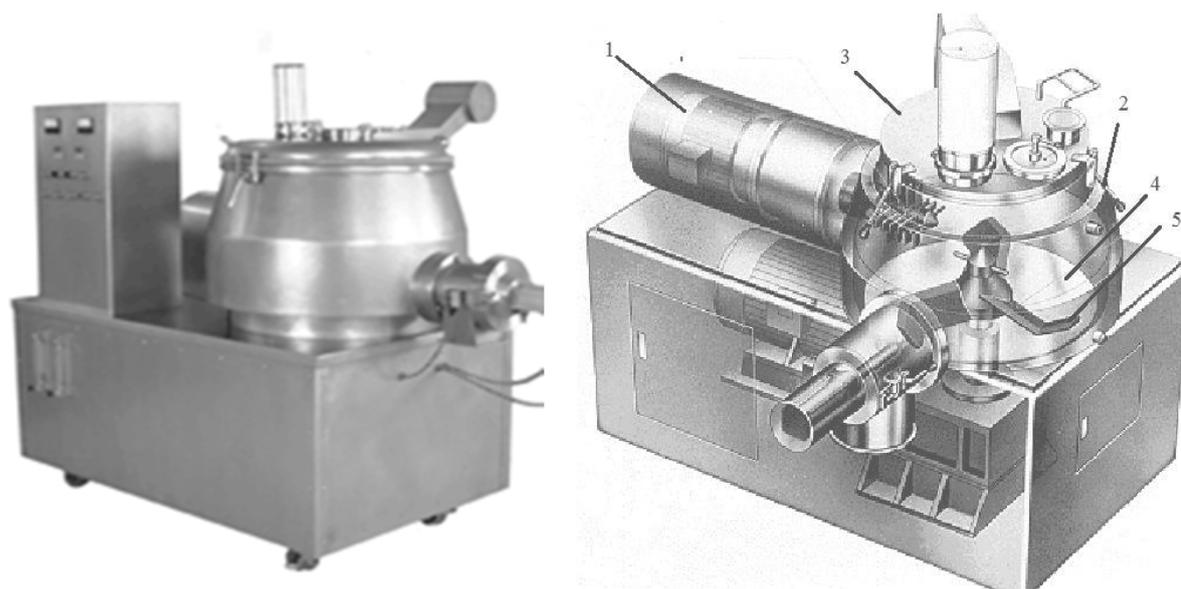


Рис. 14. Установка для влажного гранулирования:

- 1 – электродвигатель; 2 – корпус; 3 – крышка; 4 – перфорированная пластина;
- 5 - лопасти, которые протирают влажную массу

Влажную грануляцию осуществляют в специальных аппаратах - грануляторах, принцип работы которых состоит в продавливании смешан-

ной и увлажненной массы через перфорированные пластины или металлические сетки. Внешний вид грануляторов представлен на рис. 14.

Обычно операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси различными гранулирующими растворами совмещают и проводят в одном аппарате – смесителе-грануляторе.

Одним из таких аппаратов для совмещения операций смешивания и гранулирования является вертикальный гранулятор. При влажном гранулировании порошок загружается в гранулятор, затем через распылительную форсунку увлажняется. Возникающие при работе Z-образных лопастей ротора силы, направленные по касательной, обеспечивают интенсивное перемешивание порошка и быстрое образование гранул с высокой плотностью при добавлении растворов связующих веществ. Измельчитель на боковой стенке емкости предотвращает образование крупных агломератов. Схема вертикального гранулятора и его составные части показаны на рис. 15.

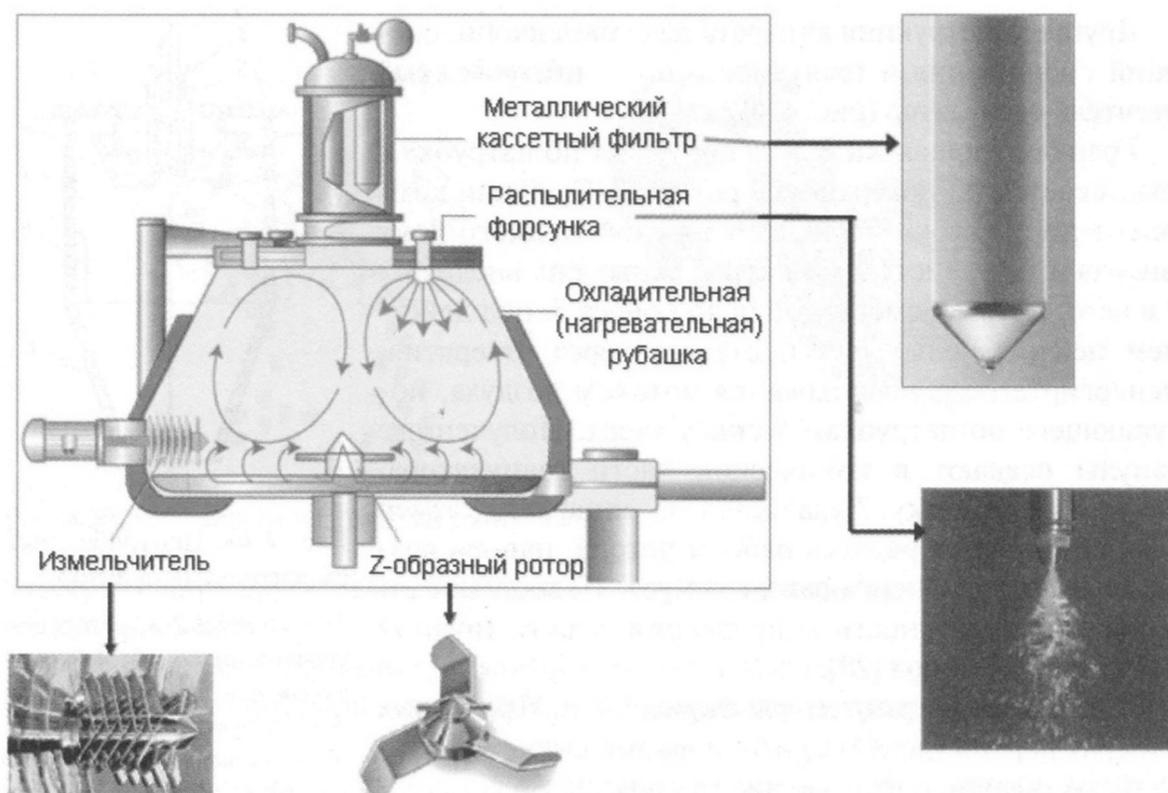


Рис. 15. Схема вертикального гранулятора



Рис. 16. Промышленная установка для сушки влажных гранул

Сушку влажных гранул осуществляют в сушильных шкафах (рис. 16) или в аппаратах, которые работают по принципу псевдооживления (рис. 17).



Рис. 17. Установка СП-30:

1 – корпус; 2 – тележка продуктового резервуара; 3 - электродвигатель

Грануляцию помолом осуществляют смешиванием и увлажнением порошков в смесителях с дальнейшим высушиванием их до комковатой

массы, которую потом превращают в крупный порошок (гранулят) с помощью мельниц (рис. 18).

Существует три способа структурной грануляции:

- а) в дражировочном котле;
- б) распылением;
- в) в псевдооживленном слое.

При получении гранулята первым способом действующие и вспомогательные вещества загружают в дражировочный котел и перемешивают при скорости вращения 30 об/мин. Затем с помощью распылителя на поверхность порошкообразной массы наносят увлажнитель, при этом образуются маленькие гранулы, после чего на них подается струя теплого воздуха. Технологическая операция завершается добавлением к высушенному грануляту скользящего вещества.

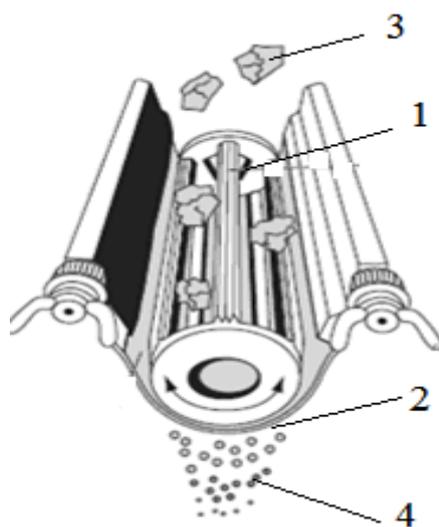


Рис. 18. Установка для сухого гранулирования:

- 1 – валки для измельчения; 2 – перфорированная сетка; 3 – брикеты;
- 4 – готовый гранулят

Другим видом структурной грануляции является грануляция с помощью распылительной сушилки. Сущность этого способа грануляции заключается в следующем. Готовят суспензию из вспомогательных веществ и подают ее через распылительные форсунки. Сушку проводят при темпе-

ратуре 150°C. Полученные гранулы смешивают с действующими веществами.

Гранулирование в псевдооживленном слое (рис. 19) осуществляется двумя способами:

а) распылением раствора, который содержит вспомогательные и действующие вещества в псевдооживленной системе;

б) гранулированием порошкообразных веществ и использованием псевдооживления.

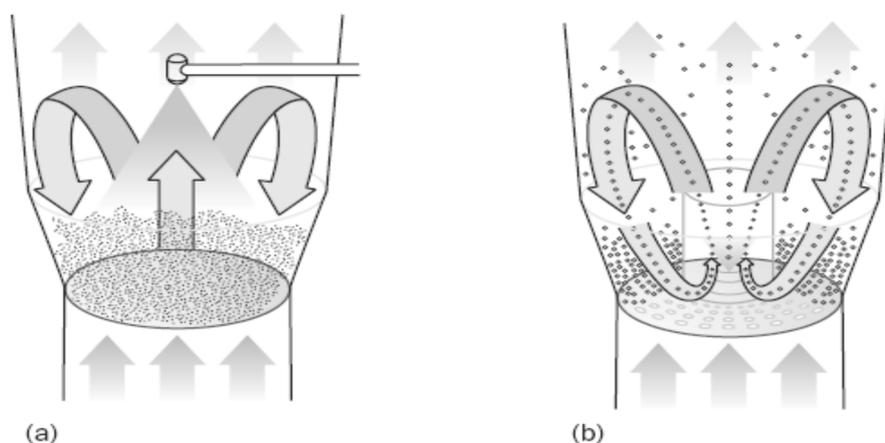


Рис. 19. Графическое изображение процесса увлажнения материала (а) и движения частиц (б) в грануляторах с псевдооживленным слоем

К недостаткам влажной грануляции следует отнести:

а) длительное воздействие влаги и температуры на действующие и вспомогательные вещества;

б) ухудшение распадаемости (скорости растворения).

Производство таблеток, как правило, за редким исключением связано с использованием вспомогательных веществ, независимо от способа получения таблеток (методом прямого прессования или с применением предварительного гранулирования).

В зависимости от своего назначения все вспомогательные вещества можно разделить на несколько функциональных групп. Однако, такое деление условно, потому что некоторые из этих веществ одновременно вы-

полняют несколько функций, и соответственно, относятся к разным группам.

Вспомогательные вещества в таблетках по своему назначению разделяют на наполнители, связывающие, разрыхлители (дезинтегранты) и антифрикционные. Кроме того, при получении таблеток могут применяться вспомогательные вещества, входящие в состав таблеточных покрытий.

В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент вспомогательных веществ для фармацевтического применения.

Наполнители используют для обеспечения необходимой массы таблеток. С этой целью используют молочный сахар (лактозу), глюкозу, кальция гидрофосфат, сорбит, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ). Одним из наиболее распространенных наполнителей в производстве таблетированных лекарственных форм является лактоза, которая может быть различных видов: кристаллическая, мелкого помола, модифицированная. Выпускаются в фармацевтической промышленности различные марки лактозы: PrismaLac 40, CapsuLac 60, 70, Tablettosae 80.

В качестве наполнителя, обладающего связывающими свойствами, используют МКЦ, которая благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию обеспечивает получение таблеток, которые характеризуются высокой химической стойкостью и стабильностью цвета. В производстве таблеток используется несколько сортов МКЦ марки Avicel: МКЦ PH-101; МКЦ PH-102; МКЦ PH-103; МКЦ PH-105.

При использовании технологии прямого прессования распространено применение модифицированных наполнителей с улучшенными связывающими свойствами и сыпучестью. В качестве примеров могут служить высушенная разпылением лактоза (FastFlo Lactose, Нидерланды); целлактоза – высушенная разпылением смесь лактозы (75%) и целлюлозы (25%) (Cellactose, Германия); силифицированная микрокристаллическая целлю-

лоза – продукт совместной обработки двух компонентов– МКЦ (98%) и коллоидного диоксида кремния (2%) (Prosolv[®]SMCC, Германия); Ludipress – гранулят определенного размера частиц из моногидрата лактозы, коллидона 30 и коллидона CL, предназначенный для применения в качестве универсального вспомогательного средства (наполнитель, связующее, дезинтегрант); для получения орально диспергируемых таблеток применяется смесь «F-Melt».

Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, в связи с чем их таблетирование требует высокого давления. Последнее часто способствует износу таблеточной машины и обуславливает получение некачественных таблеток. Для достижения необходимой силы сцепления при небольших давлениях до лекарственных субстанций добавляют **связывающие вещества**, которые при заполнении пространств между частицами, увеличивают площадь контактирующей поверхности.

Как связывающие вещества применяют чистые растворители (вода, этанол), крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы производных целлюлозы – карбоксиметилцеллюлозы, оксиэтилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы, а также поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгиновую кислоту, натрия альгинат, желатин. Количество связывающих веществ не нормируется, но рекомендуется примерно 1–5%. Применение связывающих веществ, их количество зависит от физико-химических свойств АФИ.

Так, поливинилпирролидон (ПВП) широко используется в производстве твердых лекарственных форм. ПВП выпускается под разными торговыми марками: плаздон (водорастворимые), полиплаздоны (водонерастворимые, фирма-производитель ISP, США) и коллидон (как водорастворимые, так и водонерастворимые, фирма-производитель BASF, Германия). Преимуществами использования повидона является его легкая рас-

творимость в воде и спирте, а также способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ (антибиотиков, анальгетиков, химиотерапевтических средств) за счет образования водорастворимых комплексов. Повидон может использоваться как в сухом виде, так и в виде растворов. Существует несколько типов плаздона в зависимости от константы "К" – величины, характеризующей вязкость раствора.

Разрыхляющие вещества добавляют к таблеткам для улучшения их распадаемости в среде желудочно-кишечного тракта и высвобождения лекарственных веществ с предоставлением необходимого терапевтического эффекта.

Классифицируют три группы разрыхляющих веществ в зависимости от механизма действия:

1. Вещества, обеспечивающие разрушение таблетки в жидкой среде за счет газообразования (смесь гидрокарбоната натрия с лимонной или винной кислотами);

2. Вещества, разрывающие таблетку за счет набухания при контакте с жидкостью (крахмал, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, амилопектин, ультраамилопектин, альгиновая кислота, поливинилпирролидон);

3. Вещества, которые улучшают смачивание и водопроницаемость и способствуют распадаемости и растворению (различные виды крахмалов, сахар, глюкоза, аэросил, твин-80).

Количество разрыхляющих веществ не нормируется, за исключением твина-80, содержание которого не должно превышать 1% .

Из современных разрыхляющих веществ используются следующие:

– Полиплаздон XL и полиплаздон XL-10 – поперечносшитые полимеры, применяемые в количестве 0,5–5 % при получении таблеток прямым прессованием и с использованием влажного или сухого гранулирования.

– Коллидон – в количестве 2–5% от массы таблетки имеет удовлетворительные разрыхляющие свойства, но следует учитывать, что он не растворим ни в одном из разрешенных к медицинскому применению растворителей, что определяет введение его в массу для таблетирования в сухом виде.

– Неионогенные ПАВ – способствуют образованию гидрофильных пор в таблетке; к данной группе относятся твины или полисорбаты, в частности полисорбат-80 (твин-80). Применяются, как правило, в количестве 0,2% от общей массы таблетки, но не более 1% для твина-80.

– Супердезинтегранты – вещества, улучшающие процесс дезинтеграции таблетки за счет химической модификации) с поперечно сшитыми полимерами, получаемыми на основе картофельного крахмала, КМЦ и ПВП. Супердезинтегранты различаются между собой по степени набухания и механизму действия. В фармацевтической промышленности широко применяются натриевый гликолят крахмала (Primojel) и натрий кроскармелоза (Примелоза). Под общим названием «Primojel» фирмой AVEBE выпускается несколько модификаций натриевой соли поперечно сшитого частично окисленного О-карбоксиметилированного картофельного крахмала типов А, В, С.

Антифрикционные вещества. Одной из проблем таблеточного производства является получение хорошей сыпучести смеси порошкообразных веществ или гранулята в питающих устройствах (воронках, бункерах). Для улучшения сыпучести применяют антифрикционные вещества, которые классифицируют на: скользящие (крахмал, тальк, аэросил, неуселин); смазывающие (стеариновая кислота и ее соли, вазелиновое масло, ПЭО); препятствующие прилипанию (тальк, крахмал). В соответствии с ДФУ нормируется содержание следующих антифрикционных веществ: талька – не более 3%, аэросила – не более 10%, кислоты стеарино-

вой/кальция стерата/магния стеарата – не более 1% от общей массы таблетки.

Корректирующие вещества добавляют в состав таблеток с целью улучшения их цвета, вкуса, запаха. Как корригенты используют сиропы, заменители сахара (сахарозу, фруктозу, лактозу, сорбит), различные виды высокомолекулярных веществ (агар, альгинаты, метилцеллюлозу, пектины). Для коррекции запаха используют эфирные масла. Для придания товарного вида используют красители, которые классифицируют на: минеральные пигменты (титана диоксид, железа оксид), красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды); красители синтетического происхождения (индиго-кармин, тартразин, тропеолин 00, кислотный красный 2С, флаварозум, церулезум, руберозум).

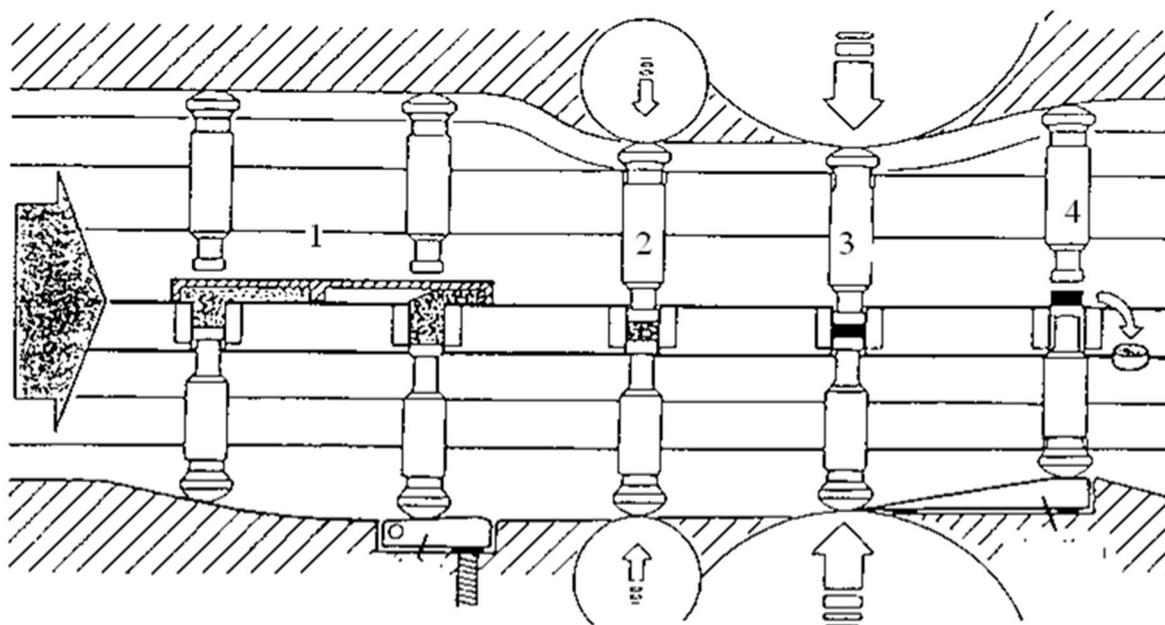


Рис. 20. Процесс прессования таблеток на роторной таблеточной машине:
1- загрузка матрицы; 2- уплотнение; 3- прессование; 4- выталкивание таблетки

Покрытие таблеток оболочками обеспечивает придание препаратам товарного вида, защиту от внешнего воздействия среды, модифицированное высвобождение, пролонгацию и др.. Из всех существующих видов наиболее часто используют пленочные покрытия. При покрытии таблеток

оболочками применяют такие вспомогательные вещества, которые можно условно разделить на группы: адгезивные (ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ и др.); каркасообразующие (сахар, магния оксид, кальция оксид, тальк магния карбонат основной); пленкообразователи (МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, ЭЦ); корригенты; пластификаторы (глицерин, твин-20, твин-80, ПЭГ 400, пропиленгликоль, триацетат глицерина, олеиновая кислота и др.); пролонгаторы (АФЦ, МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, шеллак, готовая смесь Опадрай, Колликоат, Фармокоат, Аквакоат); растворители; вещества для создания гидрофобного слоя (воск белый, растительные масла).

Прессование на таблеточных машинах осуществляется пресс-инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов. Схематически данный процесс изображен на рис. 20.

Обучающие задачи

1. Для приготовления 120 таблеток «Норсульфазол» использовали 7% крахмальный клейстер в количестве 150 мл. Рассчитайте, какое количество крахмала должно содержаться в таблетке массой 0,58 г.

2. Рассчитайте количество талька, кальция стеарата и крахмала для опудривания 150,0 г гранул при изготовлении таблеток стрептоцида по 0,3 г средней массой 0,33 г.

3. Для опудривания 120,0 кг гранулята использовали 1,5 кг магния стеарата. Какое количество опудривающего вещества в процентах содержится в составе таблетки?

4. Составьте расходные нормы для изготовления 1,0 кг таблеток «Аскопар». Состав на одну таблетку: кислоты ацетилсалициловой 200,0 мг, парацетамола 200,0 мг, кофеина 40,0 мг. Расходный коэффициент равен 1,003.

Примеры решения

1. 100 мл – 7 г

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

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

Для таблетки массой 0,58 г это составит:

$$0,58 - 100$$

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

2. 1) Сколько (в %) вспомогательных веществ расходуется на производство таблеток стрептоцида?

$$0,3 \text{ г} - 100\%$$

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

2) Общее количество вспомогательных веществ для опудривания 150,0 г гранул:

$$150,0 - 100\%$$

$$y - 10\% \quad y = 15,0 \text{ г}$$

3) Количество талька:

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

$$x - 3\% \quad x = 4,95 \text{ г}$$

4) Количество кальция стеарата:

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

$$y - 1\% \quad y = 1,65 \text{ г}$$

5) Количество крахмала находят по разнице:

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

3. Рассчитываем количество магния стеарата (обычно используют 1%), т.е. на 120,0 кг – 1,2 кг, следовательно:

$$120 - 100$$

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

4. Сначала находим $K_{\text{расх.}}$: $K_{\text{расх.}} = \frac{100}{99} = 1,010$

Далее рассчитываем выход: $\eta = \frac{99,0}{100} \times 100\% = 99\%$

Находим потери: $100,0 - 99,0 = 1,0$ кг

Трату рассчитываем: $\varepsilon = \frac{1}{100} \times 100\% = 1\%$ кг

Суммарный материальный баланс имеет вид: $100,0 = 99,0 + 1,0$

Кислоты ацетилсалициловой: $0,2 \times 1000 = 200,0$ г

Парацетамола: $0,2 \times 1000 = 200,0$ г

Кофеина: $0,04 \times 1000 = 40,0$ г

Учитывая $K_{\text{расх. сырья}}$ необходимо взять:

Кислоты ацетилсалициловой: $200 \times 1,003 = 200,6$ г

Парацетамола: $200 \times 1,003 = 200,6$ г

Кофеина: $40 \times 1,003 = 40,12$ г

Контрольные задачи

1. Для изготовления таблеток методом влажной грануляции в качестве опудривающего вещества использовали аэросил в количестве 0,5%. Сколько необходимо взять аэросила для опудривания 180 кг гранулята?
2. Для изготовления 1400 таблеток в качестве увлажнителя использовали 700мл 10% раствора поливинилпирролидона. Сколько необходимо взять связывающего вещества на одну таблетку?
3. Таблетки, полученные методом влажной грануляции, расслаиваются. Укажите причину.
4. При производстве таблеток наблюдается прилипание массы к пресс-инструменту. Установите причину.
5. При таблетировании массы на поверхности таблеток наблюдается мраморность. Укажите причины её возникновения.
6. При таблетировании наблюдается значительное отклонение от средней массы таблеток. Укажите причины, которые вызывают такие отклонения.
7. При таблетировании по краям таблеток наблюдаются сколы. Что является причиной их образования?

Лабораторная работа

Задание №1. Изготовление таблеток кальция глюконата

Производственная рецептура *Tabulettae Calcii Gluconatis* по 0,5 г

Таблетки кальция глюконата по 0,5 г по 60 шт. в контурно-ячейковой упаковке

Спецификации на исходное сырьё

Состав ингредиентов на одну таблетку

№ п/п	Наименование сырья	Нормативно-техническая документация	Содержание	
			г	%
1.	Кальция глюконат	АНД или ЕФ	0,5000	76,92
2.	Крахмал картофельный	ГОСТ 7699-78 или ЕФ	0,1435	22,08
3.	Магния стеарат	ТУ У 22942814.004-2000	0,0065	1,00
	Масса таблетки		0,6500	100,00

Краткое описание технологии получения таблеток

кальция глюконата по 0,5

Технологический процесс производства включает такие стадии: подготовка сырья (измельчение, просеивание и отвешивание), смешивание, увлажнение, грануляция, сушка гранул, сухое гранулирование и опудривание, таблетирование, фасовка и упаковка готовой продукции.

Рассчитанное количество кальция глюконата и крахмала картофельного смешивают и увлажняют (как увлажнитель используют воду очищенную). Увлажненную массу подвергают гранулированию через сито с размером отверстий 2-3 мм и сушат до остаточного влагосодержания 1-2%, потом проводят сухое гранулирование через сетку с размером отверстий 1,5-2 мм и опудривают магния стеаратом. Опудренную таблеточную массу передают на стадию таблетирования. Таблетки прессуют на таблеточном прессе, взвешивают и составляют материальный баланс.

Стандартизацию проводят по таким показателям: геометрические размеры, внешний вид, однородность смешивания, распадаемость, прочность.

Хранение – в сухом, защищённом от света месте.

Срок годности – 2 года.

Задание №2. Изготовление таблеток стрептоцида

Производственная рецептура *Tabulettae Streptocidi* по 0,3 г

Таблетки Стрептоцида по 0,3 г № 10 в безъячейковой упаковке

Спецификация на исходное сырьё

Состав ингредиентов на одну таблетку

№ п/п	Наименование сырья	Нормативно-техническая документация	Содержание	
			г	%
1.	Стрептоцид	АНД	0,3000	90,9
2.	Крахмал картофельный	ГОСТ 7699-78 или ЕФ	0,0267	8,1
3.	Кальция стеарат	ТУ У 22942814.004-2000	0,0033	1,0
Масса таблетки			0,3300	100,0

Краткое описание технологии производства таблеток

стрептоцида 0,3

Технологический процесс производства включает стадию подготовки сырья (измельчение, просеивание и отвешивание), смешивание, увлажнение, влажную грануляцию, сушку гранул, сухое гранулирование и опудривание, таблетирование, фасовку и упаковку готовой продукции.

Рассчитанное количество стрептоцида увлажняют 7% крахмальным клейстером. Увлажненную массу гранулируют через сито с размером отверстий 2-3 мм и сушат на лотках в сушильном шкафу до остаточного влагосодержания 1,5-2%, опудривают магния стеаратом и оставшимся крахмалом (рассчитывают по использованному раствору увлажнителя в пересчете на сухое вещество). Опудренную таблеточную массу передают на стадию таблетирования. Таблетки прессуют на таблеточном прессе.

Таблетки взвешивают и составляют материальный баланс.

Контроль качества таблеток проводят по таким показателям: геометрические размеры, внешний вид, однородность смешивания, распадаемость, прочность.

Хранение – в сухом, защищённом от света месте.

Срок годности – 2 года.

Контрольные вопросы

1. Цель грануляции при производстве таблеток.
2. Основные типы грануляции.
3. Влажная грануляция. Положительные и отрицательные стороны этого процесса.
4. Способы структурной грануляции.
5. Случаи использования сухой грануляции (грануляции помолом).
6. Группы вспомогательных веществ, которые используются в производстве таблеток.
7. Наполнители, их роль в производстве таблеток.
8. Связывающие вещества, их ассортимент.
9. Назначение разрыхляющих веществ, их классификация и номенклатура.
10. Антифрикционные вещества, их количество и назначение.
11. Влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность таблеток.
12. Стадии производства таблеток с предварительной грануляцией.
13. Аппаратурное оснащение производства таблеток на стадии получения массы для таблетирования.

Лабораторное занятие №16

📖 **Тема:** *Покрывание таблеток оболочками – плёночными, дражированными и прессованными*

Цель: *Изучить состав дражированных, плёночных и прессованных покрытий; уметь наносить их на таблетки-ядра и проводить контроль их качества.*

Вопросы для самоподготовки

1. Требования к вспомогательным веществам и растворителям, которые используются в фармации для нанесения оболочек.
2. Контроль качества таблеток согласно ГФУ.
3. Биофармацевтические аспекты разработки составов и технологии твердых лекарственных форм.
4. Драже как лекарственная форма.

Информационный материал

Цель нанесения оболочек на таблетки - маскировка неприятного вкуса, цвета, запаха, стабилизация нестойких биологически активных веществ, а также пролонгация и локализация их действия.

Покрывания для таблеток делятся на такие виды:

- 1) дражированные;
- 2) пленочные;
- 3) прессованные.

Самое распространенное покрытие – сахарное, нанесённое методом наслоения (дражирования). В отечественной фармацевтической промышленности сахарное дражирование делится на сахарно-мучное и суспензионное.

Сахарно-мучное дражирование предусматривает использование пшеничной муки, сахарного сиропа и магния карбоната основного. Однако мука является нестойким биохимическим продуктом, и поэтому в процес-

се хранения она прогоркает, образуя высшие органические кислоты и углекислый газ. Ввиду этого, покрытие не обеспечивает стабильность таблеток, кроме того, метод усложняет автоматизацию процесса, является длительным и трудоемким.

На сегодня самым распространённым является суспензионный метод покрытия таблеток. В основе этого метода лежит суспензия следующего состава, %:

сахара песка	– 58,05
воды очищенной	– 24,80
поливинилпирролидона	– 0,75
аэросила	– 1,00
магния карбоната основного	– 13,40
титана диоксида	– <u>2,00</u>
	100,00

Сахар и вода составляют основу 70% сиропа, который является носителем суспензии; поливинилпирролидон – пластификатор, который уменьшает хрупкость покрытия; аэросил – стабилизатор суспензии; магний карбонат основной – наполнитель, титана диоксид – краситель-пигмент.

В процессе покрытия таблетки-ядра могут слипаться между собой. Для предотвращения этого явления уменьшают контактную поверхность таблеток-ядер путем придания им дискообразной формы, придерживаясь таких параметров:

высота таблетки по центру (H)	- 0,5 Д
радиус кривизны ($R_{кр}$)	- 0,75 Д
высота цилиндрической части (h)	- 0,1 Д

где: Д – диаметр таблетки.

Основным недостатком сахарных покрытий является то, что они имеют незначительную влагозащиту.

Пленочные покрытия разработаны на применении плёнкообразователей: метилцеллюлозы (МЦ), ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ), натрия ацетилфталилцеллюлозы (Na АФЦ), амино-ацетилфталилцеллюлозы (NH₄ АФЦ), шеллака и ойдрагитов. В качестве растворителей применяют спирт этиловый, ацетон, хлороформ и их смеси, раствор аммиака 25%, воду.

Кроме плёнкообразующего вещества и растворителя в состав растворов для нанесения на таблетку входит пластификатор (диметилфталат, касторовое масло, кислота олеиновая).

Преимущества пленочных покрытий заключаются в том, что процесс их нанесения непродолжителен, оболочка имеет малую толщину и, следовательно, незначительно увеличивает габариты покрываемых таблеток. Пленочные покрытия владеют большей влагозащитой, чем сахарные.

Отрицательной стороной пленочных покрытий является то, что они по большей части, наносятся из растворов на основе органических растворителей, которые являются огне- и взрывоопасными. Этот процесс требует применения оборудования во взрывобезопасном исполнении, специальной категоричности помещений, обезвреживания отработанной паровоздушной смеси, которая содержит вредные растворители, перед выбросом в атмосферу.

Пленочные покрытия разделяются на желудочно- и кишечнорастворимые.

Сахарные и пленочные покрытия в основном наносят методом дражирования в дражировочных установках. Основные параметры, которые влияют на процесс дражирования: степень загрузки котла таблетками-ядрами (оптимальная величина 30-36% от объема котла), угол наклона котла к горизонтали (оптимальным является угол в 40-45°), скорость вращения котла (20-22 об/мин), температура сушки таблеток (45-50°С).

Для нанесения пленочных покрытий могут быть использованы аппараты псевдооживленного слоя (рис. 21).

Прессованные покрытия получают путем напрессовывания оболочки на таблетки-ядра. Эти покрытия рациональны для таблеток из гигроскопичных и чувствительных к действию влаги веществ (антибиотики, железо восстановленное и др.).

Метод напрессовывания покрытий на таблетки не нашел широкого применения по следующим причинам: он мало производительный, может быть осуществлен только на специальных таблеточных прессах двойного прессования (рис. 22), кроме того, из-за нарушения отцентровки ядра часто наблюдается значительный брак (неравномерность покрытия).

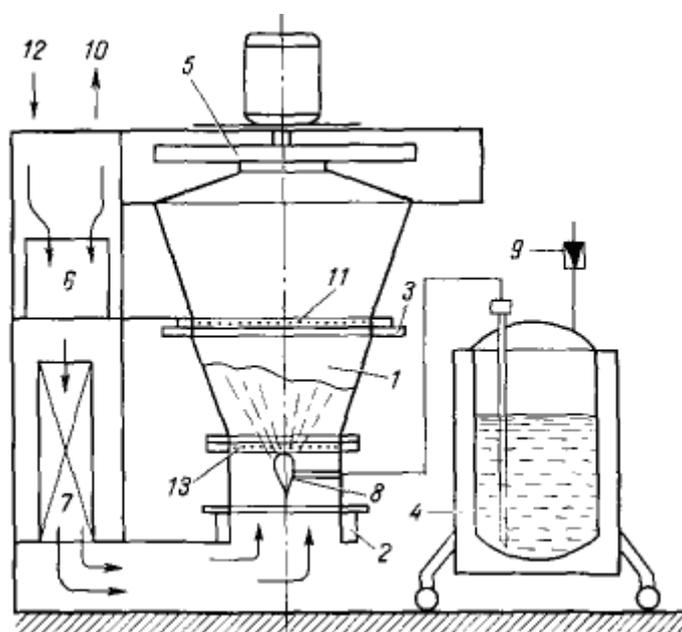


Рис. 21. Аппарат псевдооживленного слоя для нанесения покрытий на таблетки-ядра: 1 – камера; 2 – пневматическое устройство; 3 – обечайка с резиновой прокладкой; 4 – сосуд с раствором плёнкообразователя; 5 – вентилятор; 6 – фильтр; 7 – калорифер; 8 – распылитель; 9 – датчик давления; 10 – устройство для защиты атмосферы от выбросов продуктов производства; 11 – многослойный фильтр; 12 – вход воздуха; 13 – перфорированное дно

Драже (Dragee) – твердая дозированная форма для внутреннего применения. Изготавливается путём многократного наслаивания (дражирования) действующих и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку).

Промышленное производство драже осуществляется в дражировочном котле.

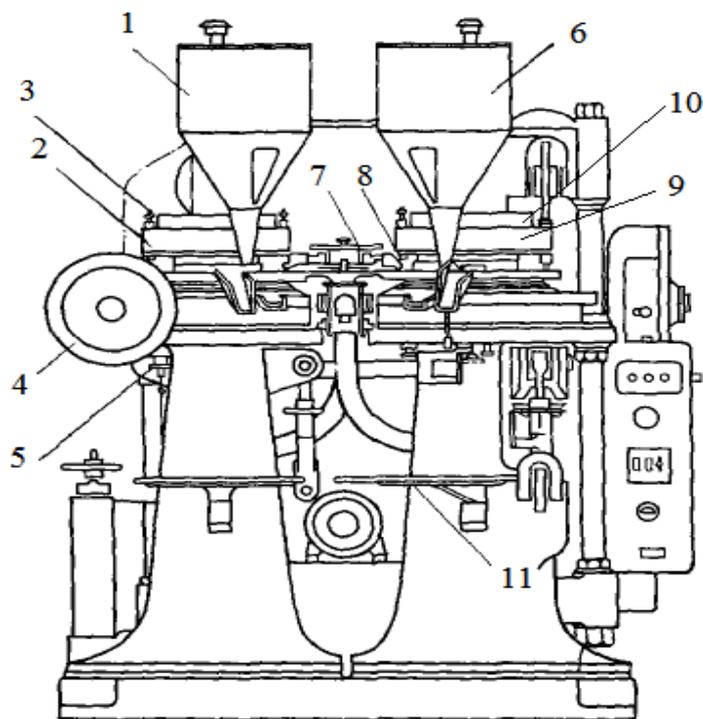


Рис. 22. Таблеточная машина двойного прессования фирмы «Драйкота»:
1 – бункер гранулята; 2 – первый ротор; 3, 10 – пуансоны; 4 – ролик;
5 – винт для регулирования массы таблетки; 6 – бункер массы для покрытия;
7, 8 – передатчик таблетки-ядра; 9 – второй ротор; 11 – сборник готовых
таблеток

Процесс изготовления драже заключается в следующем: в дражировочный котел загружают крупнокристаллический сахар. При вращении котла его увлажняют сахарным сиропом определенной концентрации до равномерного смачивания и посыпают сахарной пудрой. Операции полива сахарным сиропом, обсыпки сахарной пудрой и сушки повторяют многократно до формирования глобул (шаровидных гранул). Чтобы получить глобулы одинакового размера, их фракционируют с помощью барабанных сит таким образом, чтобы в 1,0 г содержалось около 40 гранул. Полученные таким способом глобулы являются ядром для последующего наращи-

вания действующих и вспомогательных веществ. С этой целью глобулы во вращающемся дражировочном котле увлажняют сахарным сиропом и посыпают смесью действующих и вспомогательных веществ. После наслоения веществ проводят сушку теплым воздухом (40-45°C). Потом проводят полировку драже с помощью сахарного сиропа. Для окрашивания драже в состав сахарного сиропа вводят красители. После чего осуществляют глянецовку драже (см. тему "Таблетки").

Драже имеют шаровидную правильную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г. Драже, которые содержат одно и то же действующее вещество, окрашивают в разные цвета в зависимости от дозировки (например, драже пропазина массой 0,025 г окрашивают в голубой цвет, а 0,05 г – в зеленый).

Драже дает возможность скрыть неприятный вкус действующих веществ, уменьшить их раздражающее действие, защитить от воздействия внешних факторов. Поскольку в драже трудно обеспечить точность дозирования, время распадаемости и скорость высвобождения действующих веществ, эту лекарственную форму не рекомендуется назначать детям.

Контроль качества драже проводят согласно фармакопейной статье "Таблетки". Внешний вид оценивают на основании осмотра невооруженным глазом 20 драже. Отклонения в массе отдельных драже не должны превышать $\pm 10\%$ от средней массы, время распада не более 30 мин., если нет других указаний.

Обучающие задачи

1. Рассчитайте количество компонентов суспензионного покрытия в г, если масса таблетки, покрытой оболочкой, составляет 0,55 г. Состав покрытия: сахар-рафинад – 34%; поливинилпирролидон – 0,42%; магния карбонат основной – 7,75%; аэросил – 0,55%; краситель – 0,002%; двуокись титана – 0,83%; масло вазелиновое – 0,010%; воск пчелиный – 0,010%; тальк – 0,0053%.

2. Составьте расходные нормы для производства 100,0 кг таблеток гексаметилентетрамина по 0,5 г. Масса одной таблетки 0,514 г. Таблетка содержит гексаметилентетрамина 0,5 г, крахмала – 0,0086 г, кальция стеарата – 0,00514 г. Расходный коэффициент для всех ингредиентов равен 1,010.

3. Вследствие переработки 50,0 кг стрептоцида путём увлажнения его 15 л 3% раствора метилцеллюлозы получено 49,5 кг регранулята. Сколько стрептоцида и сухой метилцеллюлозы находится в этом грануляте?

Примеры решений

1. 0,55 – 100%

x – 34% x = 0,187 г сахара рафинада

0,55 – 100%

x – 0,42% x = 0,0023 г поливинилпирролидона

Остальные компоненты рассчитываются аналогично.

2. 1) Сколько кг гексаметилентетрамина необходимо для производства 100,0 кг готовой продукции?

0,5 г – 0,514 г

x – 100,0 кг $x = 1,010 \cdot \frac{0,5 \cdot 100,0}{0,514} = 98,249 \text{ кг}$

2) Сколько крахмала необходимо для производства 100,0 кг готовой продукции?

0,0086 г – 0,514 г

x – 100,0 кг $x = 1,010 \cdot \frac{0,0086 \cdot 100,0}{0,514} = 1,69 \text{ кг}$

3) Сколько кальция стеарата необходимо для производства 100,0 кг готовой продукции?

0,00514 г – 0,514 г

x – 100,0 кг $x = 1,010 \cdot \frac{0,00514 \cdot 100,0}{0,514} = 1,01 \text{ кг}$

Это и есть расходные нормы всех ингредиентов, которые входят в состав таблеток.

3. 1) Сколько кг сухой метилцеллюлозы находится в 15 л гранулирующей жидкости?

$$x = \frac{3 \cdot 15}{100} = 0,45 \text{ кг}$$

2) Чему равна общая (теоретическая) масса стрептоцида и метилцеллюлозы?

$$50,0 \text{ кг} + 0,45 \text{ кг} = 50,45 \text{ кг}$$

3) Сколько кг стрептоцида содержится в полученном регрануляте?

$$50,45 \text{ кг} - 50,0 \text{ кг}$$

$$49,5 - x \quad x = \frac{49,5 \cdot 50,0}{50,45} = 49,058 \text{ кг}$$

4) Чему равна масса метилцеллюлозы, содержащейся в регрануляте?

$$50,45 \text{ кг} - 0,45 \text{ кг}$$

$$49,5 - x \quad x = \frac{49,5 \cdot 0,45}{50,45} = 0,442 \text{ кг}$$

Контрольные задачи

1. Рассчитайте количество суспензионного покрытия в процентах, если масса таблетки, покрытой оболочкой, составляет 0,35 г. В состав входят сахар рафинад 0,153 г; магния карбонат основной – 0,005 г; аэросил – 0,0016 г; краситель – 0,00002 г; двуокись титана – 0,0046 г; масло вазелиновое – 0,002 г, воск пчелиный – 0,002 г.

2. Сколько кальция стеарата необходимо для опудривания 120,0 кг гранулята норсульфазола? (Содержание кальция стеарата максимально допустимое).

3. Рассчитайте среднюю массу таблеток стрептоцида по 0,25 г, если в гранулят введено 20% вспомогательных веществ.

4. Сколько талька максимально можно добавить к 15,0 кг гранулята, который идет на прессование таблеток по 0,5 г сульфадимезина с средней массой таблетки 0,55 г?

5. Рассчитайте количество крахмала для производства 10 таблеток по 0,5 г норсульфазола со средней массой 0,575 г, если талька в готовых таблетках должно быть 2%.

Лабораторная работа

Задание № 1. Нанесение суспензионного покрытия на таблетки-ядра

Получение таблетки-ядра средней массой 0,3 г с прочностью 2,5 кг.

Состав покрытия на одну таблетку:

Наименование компонентов	г	%
1	2	3
Таблетки-ядра	0,300000	56,590
Сахар-рафинад	0,178777	33,752
Поливинилпирролидон	0,002310	0,436
Магния карбонат основной	0,041269	7,787
Аэросил	0,003080	0,581
Титана диоксид	0,004378	0,826
Кислотный-краситель 2С	0,000018	0,003
Масло вазелиновое	0,000070	0,010
Воск пчелиный	0,000070	0,010
Тальк	0,000028	0,005
Масса покрытой таблетки	0,530000	100,000

Технология нанесения покрытия включает такие стадии:

1. Нанесение неокрашенной суспензии на таблетки-ядра до средней массы покрытия на 1 таблетку (0,165-0,1675) г, что составляет (55-56)% покрытия.

2. Нанесение окрашенной суспензии на таблетки-ядра до средней массы таблеток (0,525-0,53) г, что составляет (75-77)%.

3. Нанесение гляncовочной смеси на таблетки.

Покрывание таблеток-ядер неокрашенной суспензией

Состав неокрашенной суспензии:

Наименование компонентов	г	г
1	2	3
Сахар-рафинад	58,05	290,25
Вода дистиллированная	24,80	124,00
Поливинилпирролидон	0,75	3,75
Магния карбонат основной	13,40	67,00
Аэросил	1,00	5,00
Титана диоксид	2,00	10,00
Всего:	100,00	500,00

Приготовление неокрашенной суспензии

Расчет компонентов, входящих в состав суспензии, проводят на 500,0 г суспензии.

В ёмкость отмеряют 124 мл дистиллированной воды, растворяют в ней 3,75 г поливинилпирролидона. Отвешивают 290,25 г сахара-рафинада и добавляют его к раствору поливинилпирролидона, смесь доводят до кипения и охлаждают.

В отдельной ёмкости смешивают оставшиеся компоненты суспензии (предварительно просеянные и отвешенные): 67,0 г магния карбоната основного, 5,0 г аэросила, 10,0 г титана диоксида. Смесь порошков переводят в ёмкость с сахарным сиропом. Полученную суспензию перемешивают до однородной консистенции.

Нанесение неокрашенной суспензии на таблетки-ядра

В котел загружают 300,0 г таблеток-ядер, включают привод и обкатывают таблетки в течение 1 мин. Ёмкость с суспензией во время нанесения сахарной оболочки должна находиться в емкости с горячей водой для поддержания температуры суспензии 30-40°C.

На вращающиеся в котле таблетки наносят неокрашенную суспензию, периодически подсушивая их теплым воздухом. Операцию нанесения повторяют периодически до достижения необходимой массы таблеток 0,4675г.

1. Покрытие таблеток окрашенной суспензией

Состав окрашенной суспензии, г:

Наименование компонентов	Содержание, г
1	2
Сахар-рафинад	145,125
Вода дистиллированная	66,975
Поливинилпирролидон	1,875
Магния карбонат основной	33,500
Аэросил	2,500
Кислотный красный 2С	0,025
Всего:	250,000

Приготовление окрашенной суспензии

Отмеряют 60 мл дистиллированной воды, выливают в емкость, добавляют 1,875 г поливинилпирролидона. После растворения поливинилпирролидона готовят сахарный сироп.

В оставшейся воде растворяют 0,025 г красителя. Полученный раствор смешивают с сахарным сиропом и добавляют к нему смесь сухих компонентов. Готовую суспензию перемешивают мешалкой до однородной консистенции.

Технология нанесения окрашенной суспензии на таблетки

Таблетки, покрытые на 55-56% неокрашенной суспензией, загружают в котел и порциями наносят окрашенную суспензию до достижения средней массы таблетки 0,53 г.

2. Нанесение гляncовочной смеси.

Приготовление гляncовочной смеси.

Взвешивают 4,5 г пчелиного воска, 4,5 г масла вазелинового и 1,0 г талька. Компоненты расплавляют до однородной консистенции.

Нанесение гляncовочной смеси.

После нанесения последней порции суспензии таблетки перемешивают в котле без сушки. Приготовленную гляncовочную смесь равномерно распределяют по всей поверхности таблеток. Таблетки вращаются в котле до получения блеска.

Исследование таблеток проводят по таким показателям:

- а) внешний вид;
- б) средняя масса;
- в) отклонение от средней массы;
- г) распадаемость.

Задание №2. Покрытие таблеток-ядер плёночной кишечнорастворимой оболочкой на основе водной полиакрилатной дисперсии 30%

Состав оболочки, в г:

- | | | |
|----|---|------------|
| 1. | Полиакрилатная дисперсия 30% | - 0,005040 |
| | (Европейская Ф., 1997, С. 1351, фирма «Roht», или фирма «BASF», Германия) | |
| 2. | Пропиленгликоль | - 0,001750 |
| | (Ф. США, 24 изд., Н.Ф. 19, С. 1434, фирма «MANTI со LTD», Болгария) | |
| 3. | Тальк | - 0,001901 |
| | (Европейская Ф., 1997, с. 1351, фирма «JLC-CHEMIE», Германия) | |
| 4. | Титана диоксид | - 0,001350 |
| | (ДСТ 9808-84) | |
| 5. | Кислотный красный 2С | - 0,000009 |
| | (ТФС 42-1446-84) | |
| 6. | Антивспениватель ES 2 | |
| | (фирма «Roht», Германия) | |
| | Средняя масса | - 0,010 |

Торговое название полиакрилатной дисперсии 30% - коликоат МАЕ 30 DP.

Получение плёночной оболочки

Состав на 100,0 г плёночной суспензии, в г:

Полиакрилатной дисперсии 30%	33,60
Пропиленгликоля	3,50
Талька	3,80
Титана диоксида	2,50
Кислотного красного 2С	0,02
Воды очищенной	56,58
Всего:	100,00

1. Тальк и титана диоксид просеивают через сито с диаметром отверстий $(0,329 \pm 0,032)$ мм.

2. Тальк в количестве 3,8 г, растирают с небольшим количеством воды и переносят в ёмкость для приготовления плёночной суспензии.

3. Титана диоксид в количестве 2,5 г, смешивают с раствором красителя (кислотный красный 2С), предварительно растворённого в воде, нагретой до температуры 70°C. Полученную суспензию переносят в ёмкость для приготовления плёночной суспензии.

4. Пропиленгликоль в количестве 3,5 г смешивают с небольшим количеством воды и переносят также в ёмкость для приготовления плёночной суспензии.

Содержимое ёмкости перемешивают, фильтруют через капроновую ткань для сит с размером отверстий $(0,192 \pm 0,021)$ мм, добавляют при перемешивании 33,6 г полиакриловой дисперсии 30% и смесь перемешивают.

Общее количество воды в суспензии должно быть - 56,58 мл.

Процесс покрытия таблеток-ядер (средней массой 0,133 г) ведут при постоянном подсушивании таблеток воздухом до достижения средней массы таблеток - 0,143 г.

Исследование таблеток:

- а) внешний вид;
- б) средняя масса;
- в) распадаемость в искусственном желудочном соке;
- г) распадаемость в искусственном кишечном соке.

Задание №3. Нанесение прессованного покрытия на таблетки-ядра железа восстановленного (*Tabulettae Ferrum reductum 0,2*)

Состав оболочки на 1 таблетку:

Вазелинового масла	- 0,00097 г
Глюкозы	- 0,07000 г
Крахмала картофельного	- 0,06055 г
Сахара	-0,06380 г
Стеариновой кислоты	- 0,00148 г
<u>Талька</u>	<u>- 0,00320 г</u>
Масса оболочки:	0,20000 г

Описание. Таблетки белого цвета, двояковыпуклые, диаметром 9 мм, высотой 4-4,5. мм. На поперечном разрезе видно два слоя.

Приготовление. Технологический процесс включает стадии подготовки сырья и увлажнителя, получения гранулированного покрытия, нанесения покрытия на таблетки-ядра, фасовки и упаковки готовой продукции.

Сахар и глюкозу измельчают на микромельнице. Измельченный сахар и глюкозу, а также крахмал картофельный, стеариновую кислоту и тальк, просеивают на сите с размером отверстий $0,200 \pm 0,030$ мм.

Приготовление увлажнителя. В производстве оболочки таблеток железа восстановленного увлажнение осуществляют с помощью 10% раство-

ра крахмального клейстера. В лабораторном смесителе смешивают глюкозу, сахар и крахмал картофельный, стеариновую кислоту и тальк, а затем в однородной смеси распределяют вазелиновое масло. Приготовленную смесь порошков увлажняют 10% раствором крахмального клейстера в течение 3-5 мин до состояния, при котором материал легко, не приликая к пальцам, сжимается в комок.

Увлажненную массу протирают через перфорированную пластинку с размером отверстий 1 мм, после влажные фанулы сушат при температуре 40-50°C до остаточной влажности 2 %. Высушенные гранулы снова протирают через сито с размером отверстий 1 мм и используют для нанесения покрытия методом сухого напрессования.

В матричное отверстие засыпают 0,1 г сухих гранул оболочки, помещают таблетку-ядро и снова 0,1 г гранул покрытия, после чего с помощью таблеточного пресса прессуют таблетку. Полученные таблетки взвешивают для составления материального баланса.

Контроль качества таблеток проводят по следующим показателям:

- внешний вид;
- средняя масса и отклонения от средней массы;
- распадаемость;
- растворимость.

Контрольные вопросы

1. Цель нанесения покрытий на таблетки.
2. Виды покрытий и способы их нанесения.
3. Вспомогательные вещества, которые используются для покрытия таблеток оболочками.
4. Суспензионный метод, его преимущества.
5. Требования к геометрической форме таблеток-ядер для дражирования.

6. Параметры, которые влияют на процесс покрытия таблеток оболочками при дражировании.
7. Пленочные покрытия. Типы и свойства. Способы нанесения.
8. Прессованные покрытия. Стадии технологического процесса и оборудование.
9. Определение драже как лекарственной формы.
10. Вспомогательные вещества, применяемые в производстве драже; технология их получения.
11. Контроль качества гранул и драже.

Лабораторное занятие №17

Тема: *Контроль качества таблетированных препаратов*

Цель: *Изучить методики проведения контроля качества готовых твердых лекарственных форм.*

Вопросы для самоподготовки

1. Способы получения таблеток
2. Факторы, влияющие на качество готовых таблеток
3. Причины брака при производстве таблеток

Информационный материал

Одним из основных условий промышленного производства твёрдых лекарственных форм (ТЛФ) является соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации.

Качество выпускаемых ТЛФ определяется различными показателями.

Они подразделяются на следующие группы:

1. Органолептические
2. Физические
3. Химические

4. Бактериологические

5. Биологические

Определение качества таблеток начинается с оценки ее внешнего вида (органолептических свойств), который определяется по фармакопейной статье «Таблетки» и по частным статьям путём визуального осмотра 20 таблеток. При этом на таблетках не должно быть следующих дефектов: размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной риски: выступы (поверхность в выступах, прилипших частиц порошка); углубление (лунки, выкрошенные части таблеток); грязь или пыль на таблетках; мраморность (неравномерный цвет, локальное, местное изменение цвета); сколы (отслоение или сколы таблеток, уменьшение толщины); слипание (слипание двух таблеток вместе или их соединение, разрушенными поверхностями); крошение; деформация (нарушение округлости формы); царапины (нанесение риски-царапины по поверхности таблеток); дефект покрытия (поверхность покрытия неравномерна, различной толщины, смещена по отношению к ядру).

Таблетки должны иметь круглую или иную форму с плоским или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет - равномерным, если в частных статьях нет других указаний.

На внешний вид таблеток влияют следующие факторы: условие прессования; свойства и влажность таблетлируемой массы и ее адгезионные и когезионные свойства; гранулометрический состав; поверхность и точность пресс-инструмента; способ покрытия и др.

К физическим показателям качества относятся геометрические (форма таблетки, геометрический вид поверхности, отношение толщины таблетки к ее диаметру и т.д.) и собственные физические показатели (масса таблетки, отклонения от заданной величины массы, показатели прочности, пористости, объёмной плотности, а также показатели внешнего вида –

окрашенность, пятнистость, целостность, наличие знаков или надписей, отсутствие металлических включений и т.д.).

Определяют геометрические размеры таблетки (диаметр и высота), тип таблетки согласно ОСТу 64-072-89, а также их цвет и разделительную риску, если она должна быть. На таблетках не должно быть следующих дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной рис-ки.

Определение механической прочности таблеток проводят на прибо-рах, одни из которых позволяют определить прочность на сжатие (раскол), другие - на истирание. Объективную оценку механических свойств табле-ток можно получить, проводя исследования их прочности обоими спосо-бами. Это объясняется тем, что ряд таблетированных препаратов, удовле-творяя требованиям на сжатие, имеют легко истираемые края и по этой причине оказываются недоброкачественными.

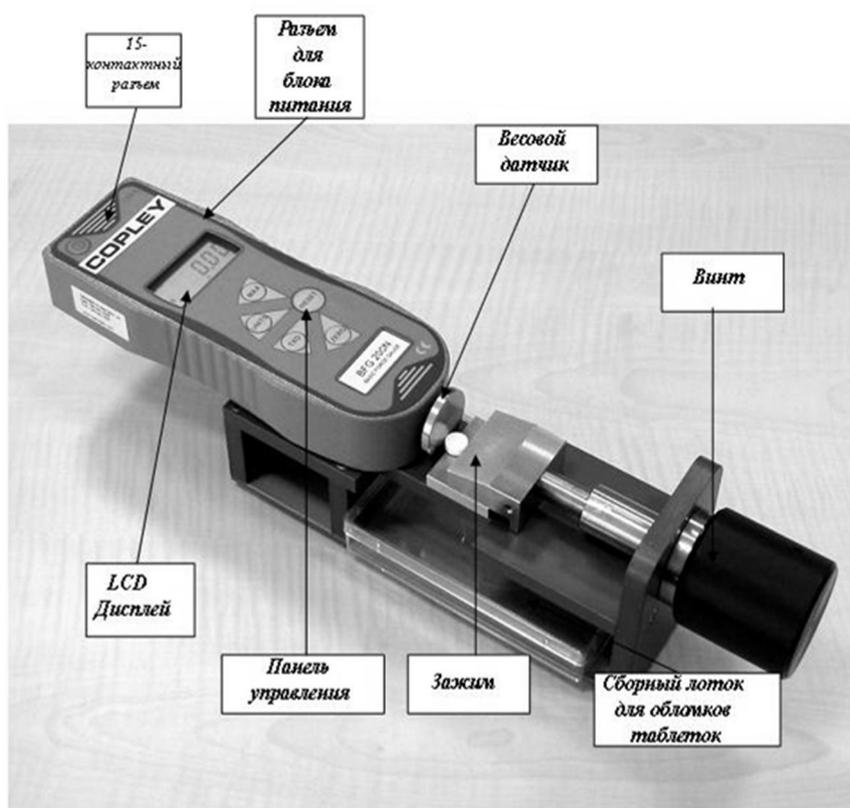


Рис. 23. Прибор для определения прочности таблеток на сжатие

Допускается использование прибора с зажимами, которые могут перемещаться с постоянной скоростью по направлению друг к другу. Прибор должен обеспечивать прекращение сдавливания при любом нарушении целостности таблетки.

Определение стойкости таблеток к раздавливанию проводят на приборе, представляющим собой два зажима, расположенных друг против друга, один из которых может перемещаться по направлению к другому (рис. 23). Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой. Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н (*Ньютон*).

Для определения истираемости таблеток без оболочки используют барабан с внутренним диаметром от 283 мм до 291 мм и глубиной около 39 мм, изготовленный из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться (рис. 24).

Одна сторона барабана съемная. При каждом обороте барабана таблетки приводятся в движение посредством изогнутой лопасти, расположенной между центром барабана и его наружной стенкой. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего скорость вращения около 25 об/мин. Таким образом, при каждом обороте барабана таблетки падают, переворачиваясь или скользя, с высоты около 130 мм на стенку барабана или друг на друга.

К химическим показателям относятся: распадаемость, растворимость, и постоянство химического состава, активность лекарственного вещества, срок годности таблеток, ее стабильность при хранении и т.д.



Рис. 24. Прибор для определения прочности таблеток на истирание

Главная часть оборудования для проведения теста на распадаемость (рис. 25) состоит из жесткой корзинки с сетчатым дном-подставкой (корзинка), поддерживающей шесть цилиндрических стеклянных трубок длиной $(77,5 \pm 2,5)$ мм с внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенки около 2 мм. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском диаметром $(20,7 \pm 0,15)$ мм и толщиной $(9,5 \pm 0,15)$ мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20. В каждом диске просверлены пять отверстий диаметром 2 мм, одно из них расположено в центре диска, остальные четыре - равномерно по кругу радиусом 6 мм от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны четыре равноудаленных друг от друга выемки так, что на верхней поверхности диска они имеют ширину 9,5 мм и глубину 2,55 мм, на нижней поверхности имеют форму квадрата со стороной 1,6 мм. Стеклянные трубки удерживаются вертикально сверху и снизу двумя накладными прозрачными пластмассовыми пластинами диаметром 90 мм, толщиной 6 мм с шестью отверстиями. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от

друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка из нержавеющей стальной проволоки диаметром 0,635 мм, с размером отверстий 2,0 мм. Пластины удерживаются жестко на расстоянии 77,5 мм относительно друг друга вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может плавно поднимать и опускать ее с постоянной частотой в пределах 28-32 цикла в минуту на расстоянии от 50 мм до 60 мм.



Рис. 25. Прибор для проведения теста на распадаемость («качающаяся корзинка»)

Корзинку помещают в жидкость, указанную в соответствующих общих и частных статьях, в подходящем сосуде, предпочтительно в стакане вместимостью 1 л. Объем жидкости должен быть таким, что, когда корзинка находится в крайнем верхнем положении, сетка должна быть, как минимум, на 15 мм ниже поверхности жидкости; когда же корзинка находится в самом нижнем положении, сетка должна быть на 25 мм выше дна сосуда, а верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью

жидкости. Температуру жидкости от 36°С до 38°С поддерживают с помощью подходящего устройства.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволоочной сетки.

Испытание «Растворение» может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в общей статье «Тест «Растворение для твердых дозированных форм». Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется. За 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% и не более 115% действующего вещества от количества приведенного в разделе «Состав».

К бактериологическим показателям качества относятся обсемененность таблеток микроорганизмами, спорами и бактериями непатогенного характера с содержанием не более установленного количества.

На качество таблеток влияют чистота сырья, технологический процесс, санитарно – гигиеническое состояние производства, оборудования, персонал и т.д. Воспроизводимость технологии таблетирования с заданными качественными показателями готовой продукции может быть достигнута с помощью постадийного контроля.

Контроль качества готовых таблеток проводят согласно требованиям фармакопейной статьи «Таблетки», а также частными фармакопейным статьям по следующим показателям:

- органолептические свойства – ДФУ, вып.1, доп.2, с.335;
- истираемость таблеток без оболочки – ДФУ, вып.1, п.2.9.7;
- стойкость таблеток к раздавливанию – ДФУ, вып.1, п.2.9.8;
- распадаемость – ДФУ, вып.1, п.2.9.1;
- растворение – ДФУ, вып.1, п.2.9.3;
- однородность массы – ДФУ, вып.1, п.2.9.5;
- микробиологическая чистота – ДФУ, вып.1, п.5.1.4;

- разделение таблетки – ДФУ, вып.1, доп.2, с.335;
- содержание лекарственных веществ в таблетках – ДФУ, вып.1; доп.2, с.340
- однородность дозированных единиц – ДФУ, вып.1, п.2.9.40;
- однородность содержания – ДФУ, вып.1, п.2.9.6;
- определение талька, аэросила – ДФУ, вып.1, доп.2, с.340;
- другие показатели (степень диспергирования, содержания воды) определяют в зависимости от типа таблеток.

Обучающие задачи

1. Рассчитать истираемость таблеток, если их общая масса после проведения теста на истираемость составила 9,8 г (при массе таблетки 0,5 г). Отвечают ли потери требованиям ГФУ?

2. Рассчитать среднюю массу и отклонения от средней массы согласно ГФУ Соответствуют ли полученные таблетки требованиям ГФУ. Были наработаны таблетки с массой 0,45 г. Масса таблеток г: 0,450; 0,452, 0,450; 0,451; 0,451; 0,452, 0,452; 0,451; 0,450, 0,452; 0,450; 0,451; 0,453; 0,452; 0,451; 0,449; 0,450; 0,450; 0,451; 0,452.

3. Таблетки сульфадимезина исследованы по тесту растворения. Показано, что за 45 мин при скорости вращения 100 об/мин высвободилось 80% лекарственного вещества. Отвечает ли требованиям ДФУ исследованные таблетки?

Примеры решения

1. Для определения истираемости таблеток берут 20 таблеток, поэтому $0,5 \times 20 = 10,0$ г.

Рассчитаем процент истираемости: $10,0 - 9,8 = 0,2$ г

$10,0 - 100$

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

Такие таблетки не соответствуют требованиям, поскольку значение этой величины должно быть не более 1%.

2. Средняя масса должна соответствовать: $0,45 \pm 5\%$ т. е. $0,45 \pm 0,0225$ (0,4275-0,4725).

Найдем отклонения на примере: $0,453 - 0,45 = 0,003$

$0,45 - 100\%$

$0,003 - x$

$$x = \frac{0,003 \cdot 100}{45} = 0,66\%$$

Соответствует требованиям ДФУ.

3. Таблетки соответствуют требованиям ДФУ. Должно быть не менее 75% за 45 мин.

Контрольные задачи

1. Истираемость таблеток составила 2%. Масса одной исследуемой таблетки составляет 0,35 г. Рассчитайте количество таблеток, взятых на проведение теста и после его проведения.

2. При определении истираемости таблеток исходная масса 10 таблеток составляла 5,212 г. После истирания и обеспыливания – 5,114. Соответствуют ли таблетки требованиям ДФУ?

3. Таблетки, полученные методом влажной грануляции, расслаиваются. Укажите причину.

4. При таблетировании массы на поверхности таблеток наблюдается мраморность. Укажите причины её возникновения.

5. При таблетировании наблюдается значительное отклонение от средней массы таблеток. Укажите причины, которые вызывают такие отклонения.

6. При таблетировании по краям таблеток наблюдаются сколы. Что является причиной их образования?

7. При анализе качества таблеток диклофенака (25 мг), покрытых кишечнорастворимой оболочкой, были получены следующие результаты: время распадаемости – 25 мин, за 45 мин высвободилось 70 % лекарственного вещества, отклонения в средней массы отдельных таблеток $\pm 9,8$ %. Сделайте вывод по полученным данным.

Лабораторная работа

Задание №1. Определение органолептических параметров готовых таблеток.

Визуально просматривают 20 таблеток согласно фармакопейной статье «Таблетки» и делают заключения о дефектах поверхности либо их отсутствии. Определяют с помощью штангенциркуля размеры таблетки (диаметр, высота), тип таблетки согласно ОСТ64-072-89, а также цвет и разделительную риску.

Задание №2. Определение стойкости таблеток к раздавливанию

Определение устойчивости таблеток к раздавливанию проводят согласно ГФУ изд. 1, разд. 2.9.8, С. 161. Испытание позволяет определить устойчивость таблеток к раздавливанию при определенных условиях путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток.

Методика. Таблетку помещают между зажимами, принимая во внимание ее форму, а также разделительную линию и надпись, если они есть. Для всех измерений таблетка должна быть ориентирована одинаково по отношению к направлению прилагаемой силы. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки. *Эта методика не применима при использовании полностью автоматизированного прибора.*

В случае использования прибора с зажимами, которые могут перемещаться с постоянной скоростью по направлению друг к другу, таблетку помещают между зажимами на ребро, если нет других указаний в частной статье. Таблетки должны иметь устойчивость к раздавливанию не ниже значений, приведенных в Табл. 1, если нет других указаний в частной статье. Для таблеток, предназначенных для измельчения или разжевывания, в частной статье указывают верхний предел устойчивости к раздавливанию.

Представление результатов. Необходимо указывать среднее, минимальное и максимальное значение измеряемой силы в Ньютонах. Также указывают тип использованного прибора и, если необходимо, ориентацию таблеток.

Диаметр, мм	Устойчивость к раздавливанию, Н
1	2
6	10
7	20
8	25
9	30
10	30
11	40
12	50
13	50

Задание №3. Определение истираемости таблеток без оболочки

Испытание позволяет определить истираемость таблеток без оболочки при определенных условиях, т.е. повреждение поверхности таблеток под действием механического удара или истирания и проводится по методике описанной в ГФУ изд. 1, разд. 2.9.7, С. 160 и доп. 1, С. 73; доп. 2, С. 146

Методика. При массе одной таблетки менее 0,65 г для испытания берут 20 таблеток; при массе одной таблетки более 0,65 г – 10 таблеток.

Таблетки помещают на сито номером 1000 и тщательно удаляют пыль посредством сжатого воздуха или мягкой кисточки.

Таблетки взвешивают (точная навеска) и помещают в барабан. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают и снова тщательно удаляют пыль. Если ни на одной из таблеток нет сколов или трещин, таблетки взвешивают с точностью до миллиграмма.

Обычно испытание проводят один раз. Если полученные результаты вызывают сомнение или потеря в массе превышает 1%, испытание повторяют еще дважды и вычисляют среднее из трех определений. Если нет других указаний в частной статье, потеря в массе должна быть не более 1% от суммарной массы испытуемых таблеток.

При испытании таблеток диаметром 13 мм и более, для получения воспроизводимых результатов может возникнуть необходимость отрегулировать барабан таким способом, чтобы лежащие рядом таблетки не упирались друг в друга и имели возможность падать свободно. Обычно достаточно установить ось под углом 10° к основанию.

Представление результатов. Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток. Необходимо указывать число таблеток, взятых для испытания

Задание №4. Определение распадаемости таблеток

Для оценки биодоступности твердых лекарственных форм принят тест распадаемости, определение которого проводят методом *in vitro* на тестере процесса распадаемости – «корзинка с сетчатым дном»/ «качающаяся корзинка» (рис. 26). Испытание проводят согласно статье ГФУ «распадаемость таблеток и капсул» (ГФУ изд. 1, разд. 2.9.1, с. 151; доп. 1, с. 65; доп. 2, с. 131).

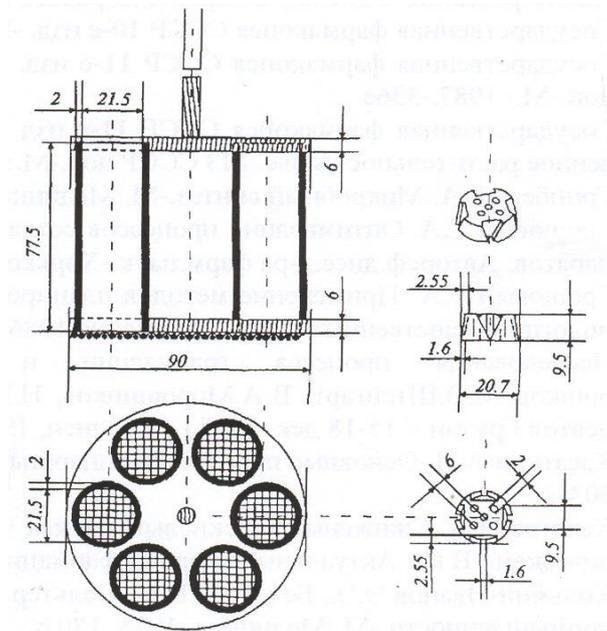


Рис. 26. Тестер процесса распадаемости – «корзинка с сетчатым дном»/«качающаяся корзинка» (размеры указаны в мм)

Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки или капсулы в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже. Образцы считают распавшимися, когда на сетке: а) нет остатка; в) есть остаток, который состоит из мягкой массы, не имеющей ощутимо твердого несмачиваемого ядра; с) есть только фрагменты покрытия (таблетки), или только фрагменты оболочки на сетке, или, если были использованы диски, фрагменты оболочки, прилипшие к нижней поверхности диска (капсулы).

Методика. В каждую из шести трубок помещают одну таблетку или капсулу и, если указано, помещают диск; опускают корзину в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных статьях. Включают прибор, по истечении указанного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток или капсул. Препарат выдерживает испытание, если все таблетки или капсулы распались.

Допустимая температура жидкости составляет 35-39°C. Допускается использовать сетку из нержавеющей стальной проволоки, которую прикрепляют к нижней поверхности нижней пластины, с размером отверстий 0,50 мм.

Нормы распадаемости таблеток:

- ✓ Для *таблеток без оболочки* как среду используют воду. Распадаемость не более 15 мин;
- ✓ Для *таблеток, покрытых оболочкой* за исключением пленочной, как среду используют воду. Распадаемость не более 60 мин;
- ✓ Для *таблеток, покрытых пленочной оболочкой*, как среду используют воду. Распадаемость не более 30 мин;
- ✓ Для *кишечно-растворимых таблеток* время устойчивости в кислой среде (0,1 М раствор кислоты хлористоводородной) должно быть не менее 1 ч и они должны распадаться в фосфатном буферном растворе рН 6.8 Р не более 60 мин, если нет указаний в частных статьях;
- ✓ Для *шипучих таблеток* как среду используют воду при температуре жидкости от 15°C до 25°C. Распадаемость не более 5 мин;
- ✓ Для *растворимых или диспергируемых таблеток* (без оболочки или покрытых пленочной оболочкой) как среду используют воду при температуре жидкости от 15°C до 25°C. Распадаемость не более 3 мин;
- ✓ Таблетки для жевания испытанию на распадаемость не подлежат

Задание № 5. Средняя масса таблетки. 20 единиц дозированного лекарственного средства или содержание каждого из 20 контейнеров, в случае однократных лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу.

Отклонение средней массы от массы таблетки, указанной в разделе "Состав", не должно превышать ($\pm 5\%$), если нет других указаний в отдельной статье. Определения средней массы таблетки проводят, как отмечена в статье "Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства".

Контрольные вопросы

1. Определение показателей таблеток согласно ДФУ.
2. Причины брака внешнего вида таблеток
3. Физические показатели качества таблеток
4. Определение распадаемости таблеток, условия и оборудование
5. Факторы, влияющие на качество готовой продукции

Лабораторное занятие №18

 **Тема:** *Капсулы. Производство. Контроль качества*

Цель: *Освоить технологию получения капсул. Оценивать их качество в соответствии с требованиями нормативной документации.*

Вопросы для самоподготовки

1. Номенклатура лекарственных препаратов, выпускаемых в желатиновых капсулах.
2. Способы получения и свойства желатина как формообразующего вещества.
3. Цель микрокапсулирования. Применение микрокапсул в фармации.

Информационный материал

Капсулы (лат. *Capsula* – футляр или оболочка) – это твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вме-

стимости, содержащие обычно одну или несколько доз действующего вещества.

В настоящее время изготовление и применение капсулированных лекарственных препаратов приобретает все большее значение. Так, за рубежом среди дозированных лекарственных форм промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после таблеток и растворов для парентерального применения.

Капсулы предназначены для приема внутрь, реже для ректального, вагинального и других способов введения.

В зависимости от локализации и особенности действия оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные (валидол, нитроглицерин);
- желудочнорастворимые (витамин E, A);
- капсулы кишечнорастворимые;
- капсулы с модифицированным высвобождением (ретард-капсулы).

По физическим свойствам оболочки капсулы классифицируют на:

- капсулы твердые;
- капсулы мягкие;

Твердые капсулы имеют оболочку, состоящую из двух предварительно изготовленных частей цилиндрической формы, один конец которой закруглен и закрыт, а другой открыт.

Мягкие капсулы имеют более толстую оболочку, чем твердые капсулы. Она состоит из одной части и имеет различные формы.

Кишечнорастворимые капсулы – это капсулы с измененным высвобождением действующего вещества. Они устойчивы в желудочном соке и оказывают свое действие в кишечнике. Они могут быть изготовлены путем покрытия твердых и мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или

путем заполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми такой оболочкой.

Капсулы с модифицированным высвобождением – это твердые или мягкие капсулы, содержащие в составе содержимого или оболочки или в обоих случаях одновременно специальные вспомогательные вещества, или изготовленные специальными методами, которые предназначены для изменения скорости или места высвобождения действующего вещества или веществ.

Высокая популярность лекарственных препаратов в капсулах объясняется целым рядом преимуществ и положительных качеств, в частности:

- высокой биодоступностью (проницаемы для пищеварительных соков, лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 мин после введения);

- стабильностью (оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха, что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств);

- эстетичностью (они имеют красивый внешний вид, благодаря применению различных красителей, что является важным психологическим фактором), легко проглатываются;

- возможностью регулировать фармакологическое действие препарата (разрушение оболочки и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы – кишечнорастворимые и модифицировано высвобождаемые – ретард-капсулы);

- корректирующей способностью (заклучение в оболочку веществ, имеющих красящий эффект, маскирующий неприятный вкус и запах)

- высокой точностью дозирования (современное оборудование механизировано и автоматизировано, имеет высокую производительность);

- возможностью капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства таблеток;

- возможностью комбинации нескольких несовместимых веществ в одной капсуле.

Производство желатиновых капсул – сложный технологический процесс, состоящий из следующих стадий:

- приготовление желатиновой массы;
- изготовление (формование) желатиновых оболочек;
- наполнение капсул;
- их обработка;
- контроль качества (стандартизация).

В процессе изготовления капсул стадии могут совмещаться.

Мягкие желатиновые капсулы могут иметь сферическую, овальную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без него. В них инкапсулируют вязкие жидкости, масляные растворы, пастообразные лекарственные вещества, не вступающие во взаимодействие с желатином.

Изготовление мягких желатиновых капсул в заводских условиях производится двумя методами: *капельным и прессованием* (ротационно-матричным).

Капельный метод предложен голландской фирмой «Interfarm Biussum» в 60-х годах XX столетия. Этим методом получают мягких бесшовные желатиновые капсулы строго сферической формы. Принцип его заключается в выдавливании под давлением из концентрической трубчатой форсунки одновременно расплава оболочки и жидкого наполнителя, который заполняет капсулу в результате двухфазного концентрического потока; запечатывание капсул происходит за счет естественного поверхностного натяжения желатина.

Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по отсутствию на них шва.

Метод прессования, или его современная модификация – *ротационно-матричный*, является наиболее рациональным для их получения в условиях промышленного производства. Принцип метода заключается в получении первоначально желатиновой ленты (матрицы), из которой под прессом или на валиках выштамповываются капсулы сразу же после их заполнения и запайки. Автоматы, работающие по этому методу, выполняют все операции с высокой точностью ($\pm 3\%$) и большой производительностью (от 3 до 76 тысяч капсул в час), а также позволяют получать капсулы различной формы, широкого диапазона вместимости и с наполнителями различной консистенции (преимущественно жидкими и пастообразными). Капсулы, полученные методом прессования, имеют горизонтальный шов.

Твердые желатиновые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных, гранулированных и микрогранулированных веществ. Твердые капсулы в зависимости от вместимости изготавливают восьми размеров – от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера). Номенклатура капсул и соответствующая им вместимость приведена в таблице (ГФУ, С. 495.)

В настоящее время практическое применение находят твердые капсулы, заполняемые жидким содержимым (чаще всего это жирорастворимые витамины). При этом для предотвращения возможности вытекания содержимого производят герметичное запечатывание места соединения корпуса и крышечки, что может быть достигнуто различными способами: механической термической сваркой, наложением банджа сложнокомпонентными растворами, содержащими желатин, ультразвуковой сваркой, низкомолекулярной термической герметизацией, нанесением пленочного покрытия на всю поверхность капсулы и др.

Твердые желатиновые капсулы получают методом погружения («макания»), сущность которого заключается в изготовлении оболочек капсул при помощи специальных «макальных» рам со штифтами, отображающими форму капсул.

Желатин, отвечающий всем требованиям фармакопеи, растворяют при температуре 80⁰С в деминерализованной, отфильтрованной и стерильной воде до получения 30% желатинового раствора. Полученный раствор деаэрируется при помощи вакуума и смешивается с необходимыми красителями или пигментами. Далее раствор переносится в емкость с контролируемой температурой, из которой он передается в емкости для погружения. Цилиндрические формы-штифты (оливы) на раме-держателе плавно погружаются с помощью автоматического устройства в желатиновую массу на определенную глубину и, вращаясь вокруг своей оси, поднимаются, давая стечь избытку массы и затвердеть желатину на воздухе.

Правильное распределение желатиновой пленки обеспечивается точной регулировкой скорости вращения рамы, глубиной ее погружения, вязкостью желатина. В результате капсулы имеют однородную стенку определенной толщины.

Полученные оболочки подвергаются сушке. Из сушильной установки рамы подаются в автоматический узел, где оболочки капсулы сначала подрезаются ротационным ножом, а затем снимаются механическими лапками и подаются в блок комплектации. Штифты очищаются, смазываются маслами, после чего технологический цикл повторяется.

Пустые твердые капсулы наполняются лекарственными веществами на специальных наполняющих автоматах.

Контроль качества лекарственных препаратов в форме капсул осуществляется в соответствии с требованиями статьи ГФУ «Капсулы» по следующим показателям:

- описание;
- идентификация;
- однородность массы;
- однородность содержимого;
- сопутствующие примеси;
- распадаемость;
- растворение;
- потеря в массе при высушивании или вода;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

В мягких капсулах, содержимым которых являются масла или масляные растворы, дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа.

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для производства необходимого количества капсул «Олиметин». Исходные данные: требуемое количество 1500 шт., расходный коэффициент для оболочек капсул 1,011, расходный коэффициент для инкапсулирования содержимым 1,022.

2. Рассчитать ожидаемое количество упаковок касторового масла по 1,5 г №8, если в работу поступило 12,0 кг масла, а точность дозирования автоматом оказалась на нижнем пределе ($\pm 5\%$) при условии $K_{\text{расх}} = 1,000$.

3. Какое количество серы следует растворить в 10,0 кг масляной смеси остальных компонентов для приготовления препарата «Олиметин» в капсулах?

4. Рассчитайте массу навески содержимого желатиновых капсул (микрогранул), если для заполнения используются капсулы размером №2, а насыпная масса (объемная плотность) порошка равна $0,8 \text{ г/см}^3$.

5. На капсулирование израсходовано 25,0 кг олиметина. Получено 49400 шт. капсул и 0,15 кг рекуперированного продукта. Рассчитать трату олиметина.

Примеры решения

1. Составление рабочей прописи для производства капсул «Олиметин» №20 – 1550 упаковок.

Общее количество капсул составляет: $1550 \cdot 20 = 30000$ шт. А с учетом $K_{расх} = 30000 \cdot 1,011 = 30330$ шт.

На 1 капсулу:	мг	Для 30330 капсул:
Масло мяты перечной 8,5 мг	8,5	$8,5 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 263476,71$ мг
Масло терпентинное очищ. 17,0 мг	17,0	$17 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 526953,42$ мг
Масло аира 12,5 мг	12,5	$12,5 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 387465,75$ мг
Масло оливковое 460,0 мг	460,0	$460 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 14258739,6$ мг
Сера очищенная 1,7 мг	1,7	$1,7 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 52695,34$ мг
Количество капсул (оболочек)		$30 \cdot 10^3 \cdot 1,011 = 30330$ шт.

Мягкие капсулы «Олиметин» получают методом прессования, т.к. масса содержимого имеет относительно большое значение и составляет приблизительно 500,0 мг.

2. 1) Сколько г касторового масла содержится в одной капсуле?

$$1,5 - 100\%$$

$$x - 95\%, \quad x = 1,425 \text{ г}$$

2) Сколько г масла содержится в 1 упаковке?

$$1,428 \cdot 8 = 11,4 \text{ г.}$$

3) Какое количество упаковок получено из 12,0 кг касторового масла?

$$\frac{12000}{11,4} = 1052 \text{ кор.} + 6 \text{ капсул в остатке.}$$

3. Состав капсул «Олиметин» см. в задаче №1.

Масса содержимого 1-й капсулы = 0,5 г.

0,5 г – 0,0017 г серы.

10000 г – X.

$$X = \frac{0,0017 \times 10000}{0,5} = 0,0341 \text{ кг серы.}$$

4. Размер капсулы зависит от объема ее содержимого, т.е. наполнителя, и равен:

$$V_{\text{порошка в капсуле}} = \frac{m}{\rho_{\text{нас}}} = \frac{x}{0,8}$$

Если по условию используется 2-й размер капсул, то объем ее содержимого примерно равен 0,37. Тогда:

$$0,37 = \frac{x}{0,8}, \quad x = 0,29 \text{ г}$$

5. Навеска микрогранулята – 0,29 г соответствует 2-му размеру капсулы.

1) В одной капсуле содержится 0,5 г олиметина (см. задачу №1). А в 49400 шт., соответственно: $49400 \times 0,5 = 24700$ г.

2) Материальный баланс: $25000 \text{ г} = 24700 \text{ г} + 150,0 \text{ г} + 150,0 \text{ г}$

исходные	готовый	потери	рекуперац
материалы	продукт		

$$\text{Трата: } \varepsilon = \frac{150}{25000 - 150} \cdot 100 = 0,6\%$$

Контрольные задачи

1. При получении капсул с левомецетином получено 49,6 кг готовой продукции, что соответствует выходу 99,2%. Составьте материальный баланс и определите расходные нормы для получения 100 кг капсул.

2. На сколько понижена трата продукта, если предприятие при производстве капсул работает с расходным коэффициентом 1,043 вместо 1,048?

3. Рассчитать $K_{\text{расх.}}$, если в результате растворения 10 кг желатина (влажность 10%), процеживания и вакуумирования получено 23 кг раствора с содержанием желатина 36%.

4. На капсулирование израсходовано 15 кг касторового масла. Получено 900 шт. капсул и 0,10 кг рекуперированного продукта. Рассчитайте выход готового продукта.

5. Составить рабочую пропись для производства необходимого количества капсул с экстрактом артишока по 0,1 г № 10. Исходные данные: требуемое количество 2000 шт., расходный коэффициент для оболочек капсул 1,010, расходный коэффициент для инкапсулирования содержимым 1,015.

6. Какое количество масла аира следует добавить к 25 кг масляной смеси остальных компонентов, для приготовления капсул «Олиметин»?

Лабораторная работа

Задание 1. Приготовление мягких желатиновых капсул

В лабораторных условиях допускается приготовление мягких желатиновых капсул методом погружения, однако в условиях серийного производства – только методами прессования и капельным.

Приготовление желатиновой массы. В колбу емкостью 50 мл загружают 6 мл горячей свежeproкипяченной дистиллированной воды, 5,0 г глицерина, 2,5 г желатина. Массу нагревают при температуре 82-84⁰С до полного растворения. Прозрачный раствор выливают в фарфоровый тигель и используют для приготовления капсул. Температура при формировании капсул должна поддерживаться в пределах 38-42⁰С. При более низкой температуре масса густеет и стенки капсул получаются более толстыми, а при высокой температуре – слишком тонкими.

Технология. Металлические формы (оливы) протирают марлевым тампоном, пропитанным персиковым маслом, и охлаждают при температуре 3-5⁰С. Охлажденные формы плавно погружают в желатиновую массу на 1-2 с. Для равномерного распределения массы оливы плавно поднимают, одновременно вращая вокруг своей оси. Когда оболочка начнет загустевать, рамку с формами ставят в холодильник для желатинирования при температуре 5⁰С на 6-7 мин. Охлажденную рамку вынимают из холодильника, снимают желатиновые оболочки и устанавливают их на алюминиевую пластинку с гнездами. Правильно приготовленные капсулы должны быть прозрачными и свободными от пузырьков воздуха и механических загрязнений.

Капсулы наполняют касторовым маслом при помощи шприца с изогнутой канюлей, которую вводят в отверстие капсулы, не смачивая края маслом. Закрывают капсулы при помощи электрического паяльника, нагретого до 55-65⁰С (напряжение 12В). Паяльник вращают по кругу отверстия капсулы, расплавленная масса герметически закрывает шейку капсулы. Запайку также можно производить каплей расплавленной желатиновой массы, которая наносится на шейку капсулы с помощью металлической петли. Запайка должна быть гладкой и округлой. Запаянные капсулы сушат при температуре 23-26⁰С и промывают изопропиловым спиртом. Промывка спиртом увеличивает прочность капсул вследствие дегидратации желатина. Для удаления спирта капсулы оставляют до следующего занятия при комнатной температуре.

Контроль качества предложенных мягкий капсул осуществляют по следующим технологическим параметрам: визуальный контроль, определение массы капсул, определение средней массы содержимого капсул, определение растворимости и распадаемости, согласно требованиям ГФУ.

После получения удовлетворительных результатов анализа проводят маркировку и упаковку готовой продукции и сдают преподавателю.

Задание 2. Приготовление твердых капсул с крышечками

Приготовление желатиновой массы. 2,3 г измельченного желатина помещают в колбу емкостью 50 мл, заливают 6 мл свежеекипяченой очищенной воды при температуре 18-20⁰С, добавляют 1 мл глицерина и оставляют для набухания на 30-40 мин. Набухший желатин в неплотно закрытой колбе нагревают на водяной бане при температуре 45⁰С и периодически помешивают стеклянной палочкой до полного растворения желатина и образования однородной густой жидкости. Помешивать массу следует очень осторожно, без «взбивания» воздуха, иначе в стенках капсул образуются воздушные пузырьки и прочность их снижается. Для удаления воздуха раствор без перемешивания выдерживают еще 30 минут при температуре 45⁰С. Это условие является строго обязательным, так как при более низкой температуре стенки капсул получаются слишком толстыми, а при более высокой – слишком тонкими.

Получение капсул. Головки никелированных цилиндрических форм протирают марлевым тампоном, пропитанным персиковым маслом, и охлаждают при температуре 3-5⁰С в течении 5-6 мин. Охлажденные формы плавно погружают в желатиновую массу на 1-2 с. Для равномерного распределения массы формы плавно поднимают, одновременно вращая в горизонтальном положении вокруг своей оси. Капсулы высушивают при температуре 20-23⁰С примерно 30 мин, после чего застывшую оболочку аккуратно надрезают острым ножом у основания головки. Затем капсулы сдвигают с формочек и оставляют на них для подсушивания до конца. Снятые капсулы комплектуют с крышечками. Правильно приготовленные капсулы должны быть упругими и прозрачными, свободными от пузырьков воздуха и механических загрязнений.

Контроль качества полученных капсул осуществляют по следующим технологическим параметрам: визуальный контроль, определение

массы капсул, определение средней массы содержимого капсул, определение растворимости и распадаемости, согласно требованиям ГФУ.

После получения удовлетворительных результатов анализа проводят маркировку и упаковку готовой продукции и сдают преподавателю.

Задание 3. Приготовление поливитаминного препарата в капсулах

Производственная рецептура Capsulae “Polivitum”

Поливитаминный препарат в капсулах «Поливит», №10

Спецификация на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов (г) по рабочей прописи
1	2	3	4	5
1.	Кислота аскорбиновая (витамин С)	ГФУ, С. 388	Не менее 99%	0,075
2.	Тиамин хлорид (витамин В ₁)	ГФУ	Не менее 98%	0,015
3.	Рибофлавин (витамин В ₂)	ГФУ, С. 446	Не менее 99%	0,015
4.	Пиридоксина гидрохлорид (витамин В ₆)	ГФУ, С. 435	Не менее 99,0% и не более 101,0%	0,015
5.	Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	ГФУ	Не менее 99,5%	0,0001
6.	Кальция пантотенат (витамин В ₃)	ГФУ	Не менее 99%	0,005
7.	Фолиевая кислота (витамин В _с)	ГФУ	Не менее 95%	0,0002
8.	Никотинамид (витамин РР или В ₅)	ГФУ, С. 424	Не менее 99%	0,05
9.	Капсулак 60 (кристаллическая форма лактозы)	Е.Ф. ф-ма «Меггле»	Не менее 99%	0,0722

Продолжение таблицы

10.	Кальция стеарат	ТУ 6-09-4233-76	Не менее 99%	0,0025
11.	Капсулы твердые желатиновые	ГФУ		

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Твердые желатиновые капсулы №0 или №1 с крышечкой и корпусом желтого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФУ, С. 493.

Содержимое капсул – порошок желто-оранжевого цвета со специфическим запахом.

Хранение – в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: поливитаминный препарат для лечения и профилактики авитаминозов.

Краткое описание технологии капсул «Поливит», №10.

Рабочая пропись:

Кислота аскорбиновая	– 0,0750 г
Тиамин хлорид	– 0,0150 г
Рибофлавин	– 0,0150 г
Пиридоксин гидрохлорид	– 0,0150 г
Цианокобаламин	– 0,0001 г
Кальция пантотенат	– 0,0050 г
Кислота фолиевая	– 0,0002 г
Никотинамид	– 0,0500 г
Капсулак 60	– 0,0722 г
<u>Кальция стеарат</u>	<u>– 0,0025 г</u>
Масса содержимого капсулы	– 0,2500 г

Приготовление. Технологический процесс включает стадии подготовки сырья, получения массы для капсулирования, фасовки и упаковки готовой продукции.

Стадия подготовки сырья включает взвешивание и просеивание индивидуально каждого сырья согласно рабочей прописи.

В состав препарата входят цианокобаламин и фолиевая кислота, применяемые в малых количествах. Для достижения однородного распределения витаминов с наполнителем рекомендуется приготовить их смесь методом тритурации. В качестве наполнителя используется кристаллическая форма лактозы капсулак 60. Для приготовления тритурации ее целесообразно использовать в количестве 5-10% от общей массы.

В лабораторном смесителе смешивают капсулак 60, кислоту аскорбиновую, тиамин хлорид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, кальция пантотенат, никотинамид кальция стеарат и тритурацию цианокобаламина и фолиевой кислоты. Перемешивание проводят до получения однородной порошкообразной массы.

Полученный порошок желто-оранжевого цвета в количестве по 0,25 г заполняют в твердые желатиновые капсулы. Размер капсулы определяют по вместимости порошкообразной массы.

Все полученные капсулы взвешивают на весах для составления материального баланса.

Контроль качества капсул проводят по следующим показателям:

- внешний вид;
- однородность массы капсул;
- однородность массы содержимого капсулы;
- распадаемость;
- растворимость.

Задание 4. Приготовление капсул с натрия диклофенаком

Производственная рецептура Capsulae Diclofenaci natrii

Капсулы натрия диклофенака 0,05 г № 10

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов (г) по рабочей прописи
1.	Натрия диклофенак	ГФУ, С. 419	Не менее 99,0% и не более 101,0%	0,050 г
2.	Сахар молочный	ОСТ 49-63-85	Не менее 99,3%	0,034 г
3.	Ойдрагит L	Ф. USP 23, НФ 18, С. 2213	Не менее 30%	0,015 г
4.	Кальция стеарат	ТУ 6-09-4233- 76	Не менее 99%	0,001 г

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Твердые желатиновые капсулы №3 или №4 с черной непрозрачной крышечкой и красным непрозрачным корпусом. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ Украины с. 493.

Содержимое капсул – гранулированная масса белого с кремоватым оттенком цвета.

Хранение – в сухом, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение. Натрия диклофенак оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Краткое описание технологии капсул натрия диклофенака 0,05 г

№10

Рабочая пропись:

Натрия диклофенак – 0,050 г

Сахар молочный – 0,034 г

Ойдрагит L – 0,015 г

Кальция стеарат – 0,001 г

Масса содержимого капсулы 0,100 г

Приготовление. Технологический процесс включает стадии подготовки сырья, получения гранул, капсулирования, фасовки и упаковки готовой продукции.

Натрия диклофенак, сахар молочный и кальция стеарат взвешивают и просеивают.

В лабораторном смесителе смешивают измельченные натрия диклофенак и сахар молочный.

Для создания кишечнорастворимой оболочки гранул в качестве увлажнителя и пленкообразователя используют 30% водную дисперсию ойдрагита марки L.

В лабораторном смесителе полученную порошкообразную смесь увлажняют 30% водной дисперсией ойдрагита марки L и перемешивают в течении 10-15 мин до состояния, при котором материал легко сминается в комок.

Гранулы получают на лабораторном грануляторе с диаметром отверстий 1-1,5 мм и сушат с помощью воздушной сушилки при температуре $(25 \pm 5)^{\circ}\text{C}$.

Для получения однородных гранул их повторно подвергают грануляции и просеивают.

Для равномерного нанесения покрытия рекомендуется использование лабораторной установки для нанесения пленочного покрытия.

Полученные гранулы опудривают кальция стеаратом и фасуют по 0,100 г в твердые желатиновые капсулы. Размер капсулы определяют, исходя из массы помещенных в нее гранул.

Все полученные капсулы взвешивают на весах для составления материального баланса.

Контроль качества капсул проводят по следующим показателям:

- внешний вид;
- однородность массы капсул;

- однородность массы содержимого капсулы;
- распадаемость;
- растворимость.

Контрольные вопросы

1. Определение капсул как лекарственной формы.
2. Виды капсул, их назначение.
3. Методы изготовления капсул.
4. Характеристика мягких желатиновых капсул. Тубатины.
5. Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул.
6. Характеристика твердых желатиновых капсул.
7. Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул.
8. Контроль качества капсул согласно ГФУ.
9. Упаковка и хранение капсул.
10. Факторы, влияющие на биодоступность капсул.
11. Характеристика оболочки микрокапсулы, ее разновидности.
12. Физические методы микрокапсулирования.
13. Характеристика химических методов получения микрокапсул.
14. Физико-химические методы микрокапсулирования.
15. Стандартизация микрокапсул.
16. Лекарственные формы из микрокапсул.

Смысловой модуль 4. Промышленное производство мягких лекарственных средств (мазей, гелей, линиментов) и суппозиториев. Фармацевтические препараты, находящиеся под давлением.

Лабораторное занятие №19

 **Тема:** *Производство мягких лекарственных форм – мазей, гелей, линиментов*

Цель: *Изучить современные технологические подходы к производству мягких лекарственных форм. Научиться рационально подбирать вспомогательные вещества, оборудование для производства и определения физико-химических показателей, составлять технологические блок-схемы получения МЛФ и проводить контроль их качества.*

Вопросы для самоподготовки

1. Укажите типы эмульсионных систем.
2. Какие факторы влияют на биологическую доступность действующих веществ в мягких лекарственных формах?
3. Приведите классификацию мягких лекарственных форм.

Информационный материал

Мягкие лекарственные формы предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического, смягчающего или защитного действия. Они характеризуются специфическими структурно-механическими (реологическими) свойствами, неньютоновским типом течения, определенной структурной вязкостью, псевдопластическими или пластическими и тиксотропными свойствами. На вид они должны быть однородными, кроме тех случаев, когда неоднородность является характерной особенностью препарата.

Классифицируют мягкие лекарственные формы:

- по средству к воде: гидрофильные и гидрофобные (липофильные);

- по способности абсорбировать воду и механизму абсорбции;
- по типу дисперсных систем: однофазные (растворы, сплавы), двухфазные (эмульсии типа масло/вода (м/в) и вода/масло (в/м), суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными поверхностно-активными веществами) и многофазные системы (эмульсии м/в/м и в/м/в, а также комбинированные системы);
- по структурно-механическим свойствам при установленной температуре хранения;
- по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или действующих веществ.

По совокупности этих признаков мягкие лекарственные формы для местного применения (*unguenta*) могут быть классифицированы как:

- мази;
- кремы;
- гели;
- пасты;
- линименты.

Мази – это мягкие лекарственные формы для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров.

Кремы – это мягкие лекарственные формы для местного применения, одно-, двух- или многофазные дисперсные системы, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения обычно имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

Гели – это мягкие лекарственные формы для местного применения, одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием

гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях. В этих лекарственных формах гелеобразователи дополнительно могут выполнять роль стабилизаторов дисперсных систем – суспензий или эмульсий; такие гели могут называться соответственно суспензионными гелями или эмульсиями.

Пасты – это мягкие лекарственные формы для местного применения, которые являются суспензиями и содержат значительное количество (свыше 20% масс.) твердой дисперсной фазы, равномерно распределенной в основе. В качестве основы для паст могут быть использованы основы для мазей, кремов и гелей.

Линименты – это мягкие лекарственные формы для местного применения, которые расплавляются при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы и гели, характеризующиеся этим признаком.

Мазевая основа – это компонент мази, который обеспечивает ее консистенцию.

Мазевая основа является составляющей частью мази, которая определяет ее массу (иногда до 90% и более), физико-химические и потребительские свойства (консистенцию, стойкость при хранении, рН, внешний вид, цвет, запах и др.), силу и характер терапевтического действия (скорость и полноту высвобождения действующих веществ, общее или поверхностное действие), ее тип и стабильность.

Классификация мазевых основ:

- к *гидрофобным основам* относятся индивидуальные вещества с ярко выраженными гидрофобными свойствами (вазелин, петролатум, животные и растительные жиры, растительные и минеральные масла);
- *основы абсорбционные*, способные инкорпорировать до 50% воды или водных растворов действующих веществ с образованием эмульсий типа в/м (ланолин, гидролин);

- *водосмываемые основы* типа м/в, которые содержат в своем составе поверхностно-активные, высокогидрофильные неорганические (бентониты) и органические (водорастворимые эфиры целлюлозы) вещества;
- *водорастворимые* – большая группа гидрофильных основ, образованных водорастворимыми высокомолекулярными соединениями синтетического или природного происхождения.

Требования, предъявляемые к мазевым основам

Мазевые основы должны:

- иметь оптимальные структурно-механические свойства, то есть намазываться;
- хорошо высвобождать действующие вещества при нанесении на кожу или слизистые оболочки;
- не изменяться под действием условий внешней среды и не реагировать с действующими веществами, то есть обладать химической стойкостью;
- быть индифферентными в фармакологическом отношении (не должны проявлять раздражающего и сенсibiliзирующего действия, способствовать сохранению первоначального значения рН кожи или слизистой оболочки), способствовать проявлению лечебного действия мази;
- не подвергаться микробной контаминации;
- свойства основы должны соответствовать цели назначения мази.

Мягкие лекарственные формы содержат действующие и вспомогательные вещества, которые должны быть равномерно распределены в основе. Вспомогательные вещества образуют простую или сложную основу, которая производится отдельно или входит в процесс изготовления лекарственного препарата.

Мягкие лекарственные формы и основы для них могут быть одно-, двух- или многофазными системами. Они могут состоять из натуральных и/или синтетических веществ.

По функциональному назначению вспомогательные вещества, которые входят в состав мягких лекарственных форм, разделяют на:

- *мягкие основы-носители* (вазелин, ланолин и др.);
- *вещества, которые повышают температуру плавления и вязкость основ* (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воск, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- *гидрофобные растворители* (минеральные и растительные масла, изопропилпальмитат, изопропилмиристат, бензилбензоат и др.);
- *вода и гидрофильные растворители* (спирты этиловый и изопропиловый, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- *эмульгаторы типа м/в* (натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1, твинны, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное масло, масло касторовое, полиоксиэтиленгликолевые эфиры кислоты стеариновой и др.);
- *эмульгаторы типа в/м* (высшие жирные спирты, холестерин, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);
- *гелеобразователи* (карбомеры, кислота альгиновая и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, проксанолы, полиэтиленгликоли 1500-8000, бентонит, каолин, кремния диоксид, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- *антимикробные консерванты* (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сор-

- биновая кислоты и их соли, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, эфиры кислоты парагидроксибензойной (нипагин, нипазол) и др.);
- *антиоксиданты* (α-токоферол, кислота аскорбиновая и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, кислота лимонная, натрия метабисульфит и др.);
 - *солюбилизаторы* (β-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества и др.);
 - *ароматизаторы и дезодорирующие вещества* (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт, и др.);
 - *регуляторы pH* (кислота лимонная, фосфорнокислые соли натрия др.).

Структурно-механические (реологические) характеристики мазей

Мази являются сложным комплексом действующих веществ с носителем – мазевой основой, которая обеспечивает оптимальную консистенцию и влияет на полноту, скорость высвобождения и всасывания действующих веществ.

В фармацевтической терминологии слово "консистенция" означает комплекс реологических параметров, в частности вязкость, эластичность, пластичность, тиксотропия.

Вязкостью называется мера сопротивления жидкости передвижению одного ее слоя относительно другого под действием внешних сил. Зависимость вязкости структурированных систем от температуры может проявляться по-разному. Обычно вязкость мазевых основ с повышением температуры быстро уменьшается.

Реологические параметры мазевых основ и других вспомогательных веществ, которые применяются в производстве мазей, важны при выборе типа производственного оборудования, необходимого для выполнения того или другого технологического процесса (смешивания, гомогенизации,

диспергирования), который в значительной мере определяет качество фармацевтического препарата.

Широкий ассортимент действующих и вспомогательных веществ, которые используются в мазях, требует применения различных технологических приемов (расплавление, диспергирование, гомогенизация), которые необходимо учитывать во время организации производства с целью получения качественного продукта. Наиболее важными факторами для мягких лекарственных форм являются степень дисперсности действующих веществ, способ введения их в основу, время, скорость, температурный режим и порядок смешивания компонентов. Все это влияет на реологические свойства, однородность, стабильность при хранении и фармако-терапевтическую эффективность мазей.

Для введения действующих веществ в основу и получения мази в промышленных условиях используются реакторы. Их конструкция может иметь отличия, однако, все они включают обязательные элементы (рис. 27).

Реактор имеет корпус (1), крышку (2) с вмонтированной загрузочной лейкой, смотровое окно, клапаны, штуцера и патрубки для введения различных компонентов. Крышка корпуса с помощью траверсы (9) и гидравлических опор (10) может подниматься и опускаться. В середине корпуса расположена якорная мешалка (3) с лопастями (4), которые отвечают профилю корпуса. Мешалки (3) и (4) вращаются в противоположные стороны с помощью соосных валов (6) и гидродвигателей (7). Кроме этого, в корпус реактора вмонтирована турбинная мешалка (5), которая вращается с помощью электродвигателя (8). Наличие трех мешалок обеспечивает качественное перемешивание компонентов мази. Загрузка реактора осуществляется через паровой клапан (11), его корпус имеет “рубашку” для подведения горячей или холодной воды. В таком реакторе можно смешивать густые компоненты с вязкостью до 200 Па.

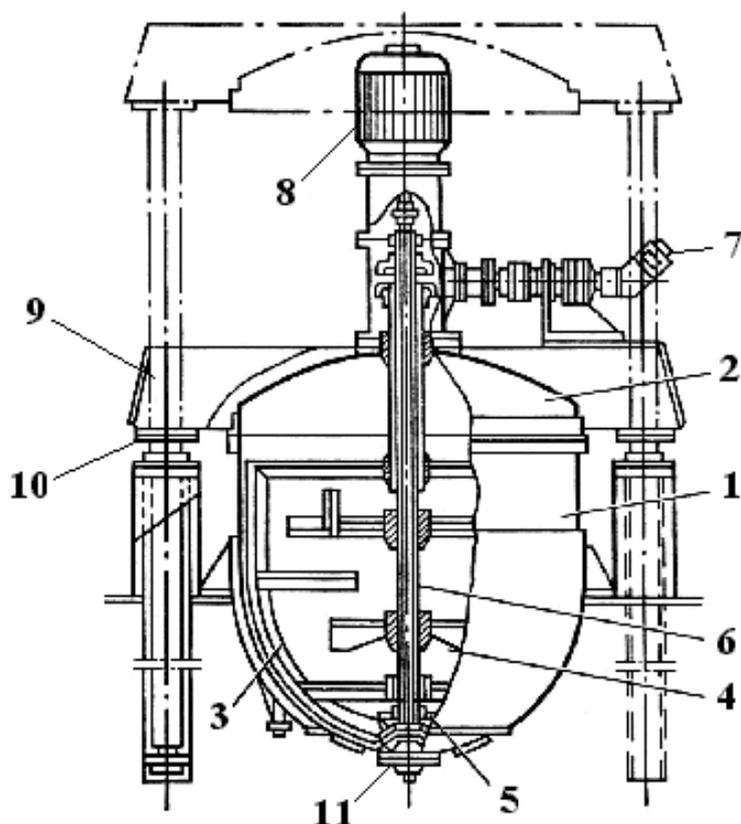


Рис. 27. Реактор для производства мазей

Для смешивания основ и действующих веществ на фармацевтических предприятиях используют смеситель-отстойник, смеситель-экструдер «ЮНИТРОН» (рис. 28).

Он состоит из неподвижного резервуара (1), который закрывается крышкой (2) с гидравлическим управлением. В крышке присутствуют впускные каналы и система для мойки резервуара без его открытия. В центре котла вмонтирован вал (3), который приводит в движение переменные насадки смесителей (4), смеситель-экструдер и вращающийся скребок (5). В резервуаре имеется нижнее выпускное отверстие (6) и отверстие (7) для подключения смесителя-гомогенизатора или другого оборудования. Смешивание компонентов в резервуаре проводят при разных температурах, в среде инертного газа, с постоянным измерением температуры смеси, содержания в ней влаги, определением массы и других параметров.

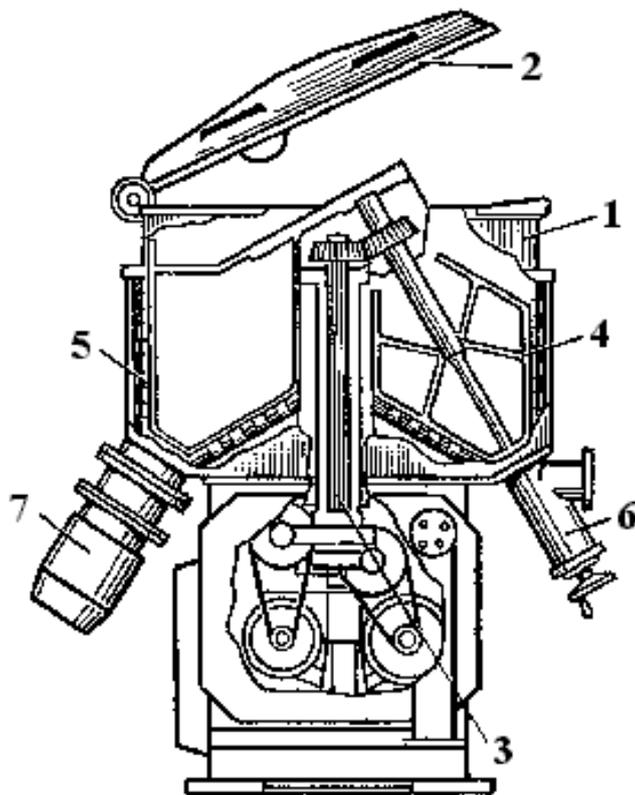


Рис. 28. Смеситель-отстойник, смеситель-экструдер «ЮНИТРОН»

Стандартизация мягких лекарственных форм

Качество мазей, а следовательно, их эффективность и безопасность применения, зависят от дисперсного состояния действующих веществ, типа и состава основы, эффективности консервантов, условий производства и хранения.

Ко всем мазям, независимо от назначения и способа нанесения, выдвигаются следующие требования: однородность (равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в системе, отсутствие посторонних включений), физическая стабильность в течение срока, указанного в НТД.

Мягкие лекарственные формы контролируют согласно нижеприведенным показателям качества: описание, идентификация, количественное

определение действующих веществ, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота, размер частиц, сопутствующие примеси.

Для качественной идентификации и определения количества действующих веществ в мази используют методики, приведенные в соответствующих статьях ГФУ, НД и др.

Отклонение в массе мазей, расфасованных в баночки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз. Для суспензионных мазей определяют дисперсность частиц. Нормы степени дисперсности твердых частиц являются индивидуальными для каждой мази и должны быть указаны в частных статьях ГФУ и других НД. Мази должны иметь определенные характеристики реологических параметров (неньютоновский тип течения, структурную вязкость).

Мази отпускаются в тубах или в стеклянных банках разной емкости с пластмассовыми крышками. Для фасовки мазей используется различное оборудование, что дает возможность с высокой точностью дозировать до 10 тыс. упаковок в час.

Упаковка для мягких лекарственных форм должна быть индифферентной, герметичной, светонепроницаемой и должна предотвращать контакт содержимого с окружающей средой. Упаковки для назальных, ушных, глазных, прямокишечных и вагинальных мягких фармацевтических препаратов должны обеспечиваться необходимыми аппликаторами.

Обучающие задачи

1. Составьте рабочую пропись для получения 10,0 кг мази ртутной белой, учитывая, что расходный коэффициент на стадии приготовления основы равен 1,003, на стадии смешивания амидохлорной ртути с основой – 1,002, на стадии гомогенизации – 1,005.

Состав мази ртутной белой :

Ртути амидохлорид	1,0 кг
Вазелин	6,0 кг
Ланолин безводный	3,0 кг

2. Составьте рабочую пропись для получения 10,0 кг мази стрептоцида, считая, что расходный коэффициент на стадии гомогенизации составляет 1,005.

3. Составьте уравнение материального баланса при получении пасты Теймурова. Определите его основные показатели, считая, что потери отдельных исходных ингредиентов имеют одинаковые величины. Рассчитайте расходные нормы для приготовления препарата согласно его прописи. Суммарное количество исходных ингредиентов препарата по прописи – 50,0 кг, количество готового продукта – 49,5 кг.

Состав пасты Теймурова :

Кислота борная	7,0
Цинка оксид	25,0
Натрия тетраборат	7,0
Кислота салициловая	1,4
Гексаметилентетрамин	3,5
Раствор формальдегида	3,5
Свинца ацетат	0,3
Масло мяты перечной	0,3

Примеры решения

1. Составляя рабочую пропись, учитываем, что на гомогенизацию должно быть передано $10 \times 1,005 = 10,05$ кг мази. На стадии смешивания ингредиентов Красх. = 1,002, следовательно, пропись нужно рассчитывать на получение $10,05 \times 1,002 = 10,07$ кг мази.

На стадии приготовления мазевой основы количество вазелина и ланолина безводного должно рассчитываться на $10,07 \times 1,003 = 10,10$ кг мази. Следовательно, для ланолина и вазелина Красх. = 1,010, для амидохлорной ртути Красх. = 1,007.

3. Для получения 10,0 кг мази стрептоцида необходимо определить количество исходных компонентов с учетом расходного коэффициента: $10,0 \text{ кг} \times 1,005 = 10,05 \text{ кг}$, каждого вещества должно быть:

стрептоцида $1,0 \times 1,005 = 1,005 \text{ кг}$

вазелина $9,0 \times 1,005 = 9,045 \text{ кг}$

4. Уравнение материального баланса имеет вид: $50,0 = 49,5 + 0,5$

$$\eta = \frac{49,5 \times 100\%}{50,0} = 99\%$$

$$\varepsilon = \frac{0,5 \times 100\%}{50,0} = 1\%$$

$$K_{\text{расх.}} = \frac{50,0}{49,5} = 1,010$$

Рабочая пропись:

Кислоты борной $3,5 \times 1,010 = 3,535 \text{ кг}$

Цинка оксида $12,5 \times 1,010 = 12,625 \text{ кг}$

Натрия тетрабората $3,5 \times 1,010 = 3,535 \text{ кг}$

Кислоты салициловой $0,7 \times 1,010 = 1,71 \text{ кг}$

Гексаметиленetetрамина $1,750 \times 1,010 = 1,768 \text{ кг}$

Раствора формальдегида $1,750 \times 1,010 = 1,768 \text{ кг}$

Свинца ацетата $0,15 \times 1,010 = 0,152 \text{ кг}$

Масла мяты перечной $0,15 \times 1,010 = 0,152$ кг

Контрольные задачи

1. Составить рабочую пропись для получения 135,0 кг гепариновой мази, если $K_{расх.}$ на стадии приготовления основы составляет 1,002, на стадии введения действующих веществ в основу равняется 1,004, на стадии гомогенизации – 1,005.

2. Размер частиц суспензионной мази составляет 120 мкм. Можно ли применять такую мазь?

3. Линимент стрептоцида в термостате при температуре 45°C рас- слоился в течение 6 часов. Можно ли считать его доброкачественным про- дуктом?

4. Два линимента одинакового состава получены разными способа- ми. Один из них стерильный, другой нет. Какой вывод о способе приго- товления линиментов можно сделать?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление мази «Левомеколь»

Производственная рецептура Unguentum «Laevomekoli»

Мазь «Левомеколь» в тубах по 50,0 г

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содер- жание, %	Количество компонентов согласно ра- бочей прописи
1.	Левомецетин	ГФ СССР X изд., С. 371	99,5	0,75
2.	Метилурацил	ФС 42-1251-79	100	4,0
3.	Полиэтиленоксид-1500	ГФУ 1 изд., доп. 1, С. 393	100	19,05
4.	Полиэтиленоксид-400	ГФУ 1 изд., доп. 1, С. 393	100	76,20

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Мазь белого цвета.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: препарат ранозаживляющего действия.

Краткое описание технологии мази «Левомеколь»

Состав:

Левомецетина	0,75 г
Метилурацила	4,0 г
ПЭО-1500 и ПЭО-400 (2:8) до	100,0 г

Технология приготовления. Технологический процесс включает стадии приготовления основы, введения действующих веществ в основу, гомогенизации, фасовки и упаковки готовой продукции.

Приготовление основы. Для получения 100,0 г мази «Левомеколь» в фарфоровой емкости на водяной бане расплавляют (50-55°C) предварительно отвешенные ПЭО-1500 и ПЭО-400.

Введение действующих веществ в основу. В расплавленной основе растворяют левомецетин. Измельчение метилурацила проводят отдельно сначала в сухом виде, потом с таким же количеством расплавленной основы и затем переносят в раствор левомецетина в основе. Мазь гомогенизируют до полного охлаждения.

Контроль качества мази осуществляют по следующим технологическим параметрам: степень дисперсности, рН водного раствора, равномерность распределения веществ, размер частиц, качественный и количественный анализ действующих веществ.

После получения положительных результатов анализа проводят фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции. Мазь фасуют в тубы по 50,0 г.

Задание № 2. Приготовление эмульсионной мази с димедролом

Производственная рецептура Unguentium Dimedroli

Эмульсионная мазь с димедролом 0,5% в тубах по 50,0 г

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание %	Количество компо- нентов согласно ра- бочей прописи, г
1.	Димедрол	ГФ СССР X изд., С. 225	100	0,5
2.	Масло вазели- новое	ГФУ, С. 305	100	20,0
3.	Эмульгатор №1	ВФС 42-209-1043-99	100	8,0
4.	Натрий-КМЦ	ЕФ, С. 1560	100	0,5
5.	Спирт этило- вый	ГФУ, доп. 1, С. 339		10,0
6.	Глицерин	ГФУ, С. 353	Не менее 98,0% и не более 101,0%	15,0
7.	Ментол	ГФУ, С. 395	100	0,1
8.	Нипагин	ГФУ, С. 411	100	0,15
9.	Нипазол	ГФУ, С. 442	100	0,05
10.	Вода очищен- ная	ГФУ, 1-ое изд., доп.1, С. 306	pH 6,0-6,8	45,70

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Эмульсия белого цвета однородной консистенции.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: препарат антиаллергического действия.

Краткое описание технологии эмульсионной мази димедрола 0,5%

Состав, г:

Димедрола	0,5
Масла вазелинового	20,0
Эмульгатора №1	8,0
Натрий КМЦ	0,5
Спирта этилового	10,0
Глицерина	15,0
Ментола	0,1
Нипагина	0,15
Нипазола	0,05
Воды очищенной	до 100,0

Технология приготовления*1. Приготовление масляной фазы.*

В эмалированную емкость помещают отвешенное согласно прописи количество эмульгатора №1, вазелиновое масло и расплавляют на водяной бане. Перед эмульгированием растворяют ментол.

2. Приготовление водной фазы.

В стеклянную емкость наливают отмерянную согласно прописи воду очищенную и растворяют в ней (во времени) натрий КМЦ, потом добавляют глицерин и раствор консервантов (нипагин и нипазол) в спирте. Подогревают на водяной бане до 70°C.

3. Приготовление мази.

В нагретую на водяной бане до 70°C масляную фазу добавляют водную фазу той же температуры и начинают эмульгировать с помощью электрического гомогенизатора (блендера) в течение 2-3 мин до получения однородной массы, для структуризации которой емкость помещают на холодную водяную баню. Гомогенизируют до получения густой сметанообразной массы с температурой 28-30°C.

Контроль качества мази осуществляют по следующим технологическим параметрам: органолептические показатели (внешний вид, цвет, запах, однородность), рН водной вытяжки, химические методы испытания. После получения положительных результатов анализа проводят фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции. Мазь фасуют в тубы по 50,0 г.

Задание № 3. Приготовление геля натрия диклофенака

Производственная рецептура Geli Natrii diclofenaci

Гель натрия диклофенака 1% в тубах по 25,0 г

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание %	Количество компонентов согласно раб-чечей прописи, г
1.	Натрия диклофенак	ГФУ, С. 419	Не менее 99,0% и не более 101,0%	1,0
2.	Карбопол	ГФУ, доп. 1, С. 215	100%	0,8
3.	Раствор аммиака	ГФУ, С. 314	Не менее 25,0% и не более 30,0%	0,3
4.	Спирт этиловый	ГФУ, доп. 1, С. 339		10,0
5.	Пропиленгликоль	ГФУ, доп. 1, С. 441		20,0
6.	Нипагин	ГФУ, С. 411	100%	0,15
7.	Нипазол	ГФУ, С. 442	100%	0,05
8.	Вода очищенная	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 306	рН 6,0-6,8	67,70

Спецификации на готовую продукцию

Описание. Прозрачный бесцветный гель.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: препарат противовоспалительного, анальгезирующего действия.

Краткое описание технологии геля натрия диклофенака 1%

Состав, г:

Натрия диклофенака	1,0
Карбопола	0,8
Раствора аммиака	0,3
Спирта этилового	10,0
Пропиленгликоля	20,0
Нипагина	0,15
Нипазола	0,05
Воды очищенной	до 100,0

Технология приготовления. Технологический процесс включает стадии приготовления гелевой основы, приготовления раствора действующего вещества и консервантов, гомогенизации, фасовки и упаковки готовой продукции.

Приготовление гелевой основы. К рассчитанному количеству воды очищенной в широкогорлую емкость (стакан) добавляют карбопол (лучше через сито) и оставляют для набухания на 15-20 мин. После этого перемешивают до образования прозрачного раствора, к которому потом при интенсивном перемешивании добавляют раствор аммиака.

Приготовление раствора и гомогенизация. В отдельной емкости в отмерянном количестве спирта последовательно растворяют натрия диклофенак, нипагин и нипазол, а затем добавляют пропиленгликоль. Полученный раствор при перемешивании частями добавляют к основе и смесь гомогенизируют.

Контроль качества геля осуществляют по следующим технологическим параметрам: рН водной вытяжки, структурно-механические показатели, масса содержимого и герметичность контейнера, химические методы испытания.

После получения положительных результатов анализа проводят фасовку, упаковку и маркировку готовой продукции. Гель фасуют в тубы по 25,0 г.

Контрольные вопросы

1. Приведите определение мазей, паст, кремов, гелей, и линиментов как лекарственных форм.
2. Приведите классификацию основ, которые используются для производства мягких лекарственных форм и требования к ним.
3. Как классифицируют вспомогательные вещества, которые используются в производстве мягких лекарственных форм?
4. Назовите основные стадии производства мазей и оборудование, которое используется.
5. Как определяются структурно-механические свойства мазей?
6. По каким показателям согласно ГФУ контролируется качество мазей?
7. Назовите оборудование для фасовки мазей и укажите принцип его работы.
8. Укажите требования относительно упаковки и хранения мягких фармацевтических препаратов.
9. В чем заключаются биофармацевтические аспекты мазей?

Лабораторное занятие № 20

Тема: *Промышленное производство суппозиториев*

Цель: *Освоить технологию промышленного получения суппозиториев и методики оценки их качества в соответствии с требованиями нормативной документации.*

Вопросы для самоподготовки

1. Характеристика ректального и вагинального способа применения лекарственных препаратов.
2. Классификация суппозиторных основ.
3. Методы приготовления суппозиторияев.
4. Особенности введения лекарственных веществ в суппозитории в зависимости от их физико-химических свойств.
5. Требования ГФУ к качеству суппозиторияев.

Информационный материал

Суппозитории (suppositoria) – дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре, которые расплавляются при температуре тела или растворяются в жидкостях организма, предназначенные для введения в полости тела.

Государственная Фармакопея Украины I издания не содержит общей фармакопейной статьи на эту лекарственную форму. В отличие от X и XI Государственных фармакопей СССР эта группа лекарственных препаратов описана в статьях «Лекарственные средства для ректального применения» и «Лекарственные средства для вагинального применения».

В форме суппозиторияев могут назначаться лекарственные вещества практически всех фармакотерапевтических групп с самыми разнообразными физико-химическими свойствами. При этом они всасываются в нижнем отделе прямой кишки (ректальные суппозитории) через лимфатическую и венозную системы малого таза, попадают в кровеносное русло, минуя систему воротной вены и печень, оказывая как общее, так и местное действие на организм. Вследствие этого обязательным для этой группы лекарственных препаратов является проверка доз ядовитых, сильнодействующих и наркотических веществ, используя данные (таблица доз) ГФУ I изд.

В зависимости от места введения различают суппозитории ректальные (s. rectalia), вагинальные (s. vaginalia) и палочки (bacilli) – предназначенные для введения в мочеиспускательный канал, слуховой проход, свищи и т.д.

Как и все лекарственные формы, суппозитории по физико-химической классификации могут быть представлены как дисперсные системы, дисперсионной средой которых является суппозиторная основа, а дисперсной фазой – лекарственные вещества, которые в зависимости от их свойств и растворимости в основе могут находиться в растворенном или диспергированном (суспендированном) состоянии.

Основы для приготовления суппозиторий подразделяют на II группы: гидрофобные и гидрофильные. К *гидрофобным* основам относятся масло какао, растительные, животные и гидрогенизированные жиры, а также их сплавы с воском, спермацетом, парафином и с различными эмульгаторами. К этой группе основ относится твердый жир (ГФУ I изд. с. 453), являющийся смесью три-, ди- и моноглицеридов природных жирных кислот, витепсол W 35 (ВФС 42У-36-743-98), представляющий собой смесь триглицеридов насыщенных жирных кислот с 1% моно- и диглицеридами этих же кислот, а также целая серия полусинтетических глицеридов насыщенных жирных кислот с различными добавками с общим названием «Супоцир» и «Овуцир». К *гидрофильным* основам относятся желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и проксанолы, а также их сплавы с гидрофильными добавками (например, пропиленгликоль) и эмульгаторами.

К суппозиторным основам предъявляют ряд требований:

– основа должна быть твердой и пластичной при комнатной температуре и расплавляться (или растворяться) при температуре тела, обеспечивая при этом максимальное высвобождение лекарственных веществ;

– должна воспринимать прописанные лекарственные вещества;

- быть химически и фармакологически индифферентной;
- не изменяться под влиянием воздуха, света, микроорганизмов и не взаимодействовать с введенными лекарственными веществами;
- легко высвобождать лекарственные вещества и не оказывать раздражающего действия.

В промышленных условиях суппозитории получают прессованием или выливанием приготовленной суппозиторной массы.

Ее приготовление осуществляется по общим правилам фармацевтической технологии с учетом физико-химических свойств входящих активных (лекарственных) веществ и компонентов основы.

Вследствие того, что при выливании основу обязательно расплавляют, все растворимые в ней компоненты (за исключением тех, что образуют эвтектические смеси) растворяют в расплавленной основе. Вещества, нерастворимые в основе, вводят в состав суппозиторной массы в диспергированном (измельченном) состоянии. В некоторых случаях степень измельчения таких веществ регламентируется в соответствующей нормативной документации. При этом данные вещества перед введением в основу дополнительно растираются с небольшим количеством подходящей к основе жидкости (вода, глицерин, растительное масло, полиэтиленоксид 400, пропиленгликоль). Подготовленный таким образом концентрат в виде тонкой «пульпы» легко диспергируется (распределяется) в основе. Термолабильные вещества прибавляют к полуохлажденной суппозиторной массе непосредственно перед ее розливом. Температура разливаемой массы должна быть подобрана таким образом, чтобы можно было продолжительное время поддерживать ее «рабочую» консистенцию, т.е. консистенцию, при которой она еще подвижна и продвигается по трубопроводам фасовочного аппарата, и в то же время достаточно густая, чтобы препятствовать оседанию (седиментации) взвешенных в ней твердых частиц.

Технологическая блок-схема процесса производства суппозиторий на жировой основе представлена в приложении 2.

Качество суппозиторий, согласно требований ГФУ I изд., контролируется по следующим параметрам: описание, идентификация, средняя масса и однородность массы, распадаемость, однородность содержания, температура плавления или время полной деформации, растворимость, микробиологическая чистота, количественное содержание лекарственных веществ. В ректальных суппозиториях на жировых основах при необходимости (указывается в НТД) дополнительно контролируется кислотное и перекисное числа, а также величина частиц.

Обучающие задачи

1. Составить рабочую пропись для производства 10 000 суппозиторий парацетамола по 0,17. Основа – твердый жир с добавкой 10% эмульгатора №1. Масса одного суппозитория 2,62. Расходный коэффициент на стадии приготовления концентрата 1,060, на стадии розлива 1,120.

2. Рассчитать необходимое количество основы (твердый жир) для получения 5000 суппозиторий методом выливания в формы, в каждое гнездо которой помещается 3,2 г чистой жировой основы. В качестве активного вещества суппозитории содержат по 0,5 масла облепихового. Коэффициент замещения масла облепихового по жировой основе равен 0,9. Коэффициент расходный на стадии розлива суппозиторий равен 1,050.

3. Рассчитать ожидаемое количество упаковок суппозиторий ректальных с метилурацилом по 0,5 №10, если в работу поступило 20,0 кг метилурацила, при условии $K_{расх.}$ на стадии получения концентрата – 1,080, а на стадии розлива – 1,060.

4. Какое количество экстракта красавки следует добавить к 4,5 кг суппозиторной массы, содержащей все остальные ингредиенты для приготовления суппозиторий «Анузол» весом 3,0 г каждый.

5. На приготовление суппозиторий израсходовано 6,0 кг масла облепихового. Получено 1180 упаковок суппозиторий по 10 шт. в каждой. Рассчитать трату облепихового масла, если по прописи в каждом суппозитории содержится 0,5 г масла.

В состав суппозиторий входят, г:

экстракт белладонны	0,02
ксероформ	0,1
цинк сульфат	0,05
глицерин	0,12

6. Для приготовления суппозиторий с йодопираном было израсходовано 12,5 кг полиэтиленоксидной основы, состоящей из сплава полиэтиленоксида-1500 и полиэтиленоксида-400 в соотношении 95:5. Требуется рассчитать трату полиэтиленоксида-400 (в г) на стадии розлива суппозиторной массы, если $K_{расч.} = 1,120$.

Примеры решений

1. Состав суппозиторий:

На 1 суппозиторий (г)	На 10 000 суппозиторий (г)
Парацетамол 0,170	$0,17 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\ 000 = 2018,24$
Твердый жир 2,205	$2,205 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\ 000 = 26177,76$
Эмульгатор №1 0,245	$0,245 \times 1,06 \times 1,12 \times 10\ 000 = 2908,64$

Суппозитории получают методом выливания, вводя парацетамол в их состав в тонкоизмельченном состоянии.

2. 1) Расчет облепихового масла: $0,5 \times 5000 \times 1,05 = 2625,0$ г

2) Расчет жировой основы:

2.1. Определяем количество (г) жировой основы, которая будет замещена (вытеснена) облепиховым маслом.

0,9 г облепихового масла замещает 1,0 г основы, тогда:

$$x = \frac{2625 \times 1,0}{0,9} = 2916,7 \text{ г}$$

2.2. Для приготовления 5000 суппозиторияев необходимо жировой основы взять: $3,2 \times 5000 - 2916,7 \times 1,05 = 13737,5 \text{ г} = 13 \text{ кг } 737,5 \text{ г}$

3. 1) Определяем количество метилурацила в одной упаковке:

$$0,5 \times 10 \times 1,08 \times 1,06 = 5,724 \text{ г}$$

2) Определяем количество упаковок суппозиторияев, исходя из 20000 г (20,0 кг) метилурацила: $20000 : 5,724 = 3494,06 \approx 3494$ упаковки.

4. Вес одного суппозитория 3,0г, в нем содержится 0,02 экстракта белладонны; в 4,5 кг суппозиторной массы следует ввести:

$$X = \frac{4500 \times 0,02}{3} = 30,0 \text{ г экстракта белладонны густого.}$$

5. 1) В одном суппозитории содержится 0,5 г масла,

$$A \text{ в } 11800 \text{ супп.} - X \quad X = 11800 \times 0,5 = 5900,0 \text{ г}$$

$$2) 6,0 \text{ кг} = 6000,0 \text{ г} \quad 6000,0 \text{ г} = 5900,0 \text{ г} + 100,0 \text{ г}$$

$$\text{Трата: } E = \frac{100}{6000} \times 100 = 1,7\% .$$

6. 1) Рассчитываем общую трату основы, в г:

$$\frac{12500 \times 1,12}{100} = 140,0 \text{ г}$$

2) Определяем трату полиэтиленоксида-400, содержание которого в 140,0 г составляет 5%.

$$\text{В } 100,0 \text{ г полиэтиленоксидной основы ПЭО-400} - 5,0 \text{ г}$$

$$\text{В } 140,0 \text{ г основы} - \frac{140 \times 5}{100} = 7,0 \text{ г ПЭО-400.}$$

Контрольные задачи

1. На сколько понижена трата полупродукта, если предприятие при производстве суппозиторияев работает с расходным коэффициентом 1,052 вместо 1,067?

2. Рассчитать $K_{\text{расх.}}$, если в результате розлива 160,0 кг суппозиторной массы получено 10000 упаковок суппозиторияев метилурацила 0,5 №6 весом 2,5 г каждый.

3. На получение суппозиторий с облепиховым маслом по 0,5 г израсходовано 20,0 кг облепихового масла; получено 3800 упаковок суппозиторий по 10шт в каждой. Рассчитайте выход готового продукта.

4. Составить рабочую пропись для производства необходимого количества суппозиторий с йодопироном по 0,1 г №10. Исходные данные: требуемое количество упаковок 5000 шт, средний вес суппозитория – 3,2, основа – сплав полиэтиленоксидов 1500 и 400 в соотношении 95:5, расходный коэффициент – 1,080.

5. Рассчитать ожидаемое количество упаковок суппозиторий парацетамола по 0,33 г №10, если в работу поступило 14,0 кг парацетамола, а коэффициент расходный на стадии получения концентрата составляет 1,020, на стадии розлива – 1,040.

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление суппозиторий ректальных с облепиховым маслом

Производственная рецептура *Suppositoriae rectaliae Olei Hipporrhoeae*

Суппозитории ректальные в облепиховом масле 0,5 № 20

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов (г) по прописи
1.	Масло облепиховое	ВСФ 42У-218-1028-99	каротиноиды не менее 30 мг. %	0,5
2.	Твердый жир	ГФУ 1 изд., С. 453	не менее 96,0%	2,15

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Твердые торпедовидной формы суппозитории желто-оранжевого цвета.

Хранение – в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: лечение трещин и других поражений слизистой прямой кишки.

Краткое описание технологии суппозиториев

Рабочая пропись:

Масло облепиховое	$10,0 \times 1,1 = 11,0$
Твердый жир	$43,0 \times 1,1 = 47,3$
Всего суппозиторной массы	58,3

где: 1,1 – расходный коэффициент на стадии розлива.

Приготовление. Технологический процесс включает стадии подготовки сырья (взвешивание), приготовление основы, смешивание ее с облепиховым маслом, розлива суппозиторной массы в соответствующие гнезда, их герметизация и упаковка готовой продукции.

Стадия подготовки сырья включает взвешивание входящих ингредиентов согласно рабочей прописи.

Вследствие того, что облепиховое масло является вязкой жидкостью и во избежание дополнительных потерь его следует отвешивать в емкость, где будет осуществляться смешивание с основой.

В фарфоровой (или эмалированной) чашке расплавляют твердый жир и переносят в сосуд (стакан с носиком) с облепиховым маслом, после чего перемешивают до получения однородной массы, которую разливают в соответствующие формы, суппозитории охлаждают, формы раскрывают, застывшие суппозитории извлекают и помещают в коробки по 10 шт.

Составляют технологическую блок-схему производства данных суппозиториев.

Контроль качества суппозитория осуществляют по следующим показателям:

- описание;
- идентификация;
- средняя масса;
- однородность массы;
- распадаемость или время полной деформации;
- микробиологическая чистота;
- количественное содержание (каротиноиды).

Задание №2. Приготовление суппозитория ректальных с метилурацилом

Производственная рецептура Suppositoriae rectaliae Methyluracili

Суппозитории ректальные с метилурацилом 0,5 №30

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов (г) по рабочей прописи
1	Метилурацил	ФС 42-1251-79	не менее 99,0	0,5
2	Полиэтиленоксид-1500	ГФУ, доп. 1, С. 393	не менее 97,8	2,43
3	Полиэтиленоксид-400	ГФУ, доп. 1, С. 393	не менее 96,5	0,27

Спецификация на готовую продукцию.

Описание. Твердые торпедовидной формы суппозитории белого цвета.

Хранение – в сухом, прохладном защищенном от света месте.

Срок годности – 2 года.

Применение: Лечение проктита, сигмоидита, неспецифического язвенного колита, лейкопении.

Краткое описание технологии суппозиториев.

Рабочая пропись:

Метилурацила	$0,5 \times 30 = 15,0$
Полиэтиленоксида 1500	$2,43 \times 30 = 72,9$
Полиэтиленоксида 400	$0,27 \times 30 = 8,1$
	<u>96,0</u>

Приготовление. Технологический процесс включает стадии подготовки сырья (взвешивание), приготовление основы (плавление), приготовление концентрата метилурацила, введение его в основу, гомогенизация суппозиторной массы и ее розлив в соответствующие формы, упаковка и маркировка готовой продукции.

Стадия подготовки сырья включает взвешивание порошка метилурацила, полиэтиленоксидов- 400 и 1500.

В лабораторном реакторе при температуре около 60°C измельчают метилурацил в присутствии жидкого полиэтиленоксида-400, переносят в реактор с расплавленной основой и тщательно гомогенизируют до получения однородной густоватой массы, которую разливают при температуре 45-48°C в гнезда ленты для выливания и отпуска суппозиториев. Суппозитории охлаждают в течение часа, гнезда герметизируют методом сварки, разрезают по 5 шт. и упаковывают в коробки.

Составляют технологическую блок-схему получения суппозиториев. Контроль качества суппозиториев осуществляют по следующим показателям:

- описание;
- идентификация метилурацила;
- средняя масса;
- однородность массы;
- растворимость (до 60 мин.);
- микробиологическая чистота;

- количественное содержание метилурацила.

Контрольные вопросы

1. Номенклатура лекарственных препаратов в форме суппозиториев на фармацевтическом рынке Украины.
2. Особенности промышленного производства суппозиториев и используемое оборудование.
3. Фармацевтические факторы, оказывающие влияние на биодоступность лекарственных веществ в суппозиториях.
4. Влияние природы и свойств основы на характер и особенности действия суппозиториев.
5. Фармакопейные методы испытания качества суппозиториев.
6. Значение и особенности проведения теста на распадаемость и растворимость суппозиториев.
7. Технологические параметры, подлежащие контролю в процессе производства суппозиториев, их значение.
8. Микробиологическая чистота суппозиторных лекарств, пути ее достижения и методы испытания.
9. Стабилизация липофильных основ и суппозиториев на данных основах.
10. Тара и упаковка суппозиториев, их влияние на стабильность и потребительские свойства данной лекарственной формы.

Лабораторное занятие №21

Тема: *Промышленное получение пластырей медицинских*

Цель: *Изучить состав и технологию получения смоляно-восковых, свинцовых, каучуковых и жидких пластырей. Уметь рационально подбирать оборудование, проводить контроль качества, упаковку и маркировку готовой продукции*

Вопросы для самоподготовки

1. Какие основные растворители и соразтворители используются в фармацевтической технологии?
2. Назовите номенклатуру препаратов в форме пластырей производимых фармацевтическими предприятиями Украины.
3. Как влияет дисперсность действующего вещества на его биодоступность из препаратов местного действия?

Информационный материал

Пластыри (Emplastra) – лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипнуть к коже, оказывающая действие на кожу, подкожные ткани и в ряде случаев общее воздействие на организм.

Пластыри — одна из старейших лекарственных форм, известная с очень древних времен, прародители современных препаратов четвертого поколения — трансдермальных терапевтических систем, осуществляющих чрескожный транспорт лекарственных веществ с целью системного воздействия на организм.

Пластыри при комнатной температуре имеют вид твердой массы, при температуре тела они размягчаются. При температуре 65—100 °С — плавятся, их можно сплавлять с различными лекарственными и вспомогательными веществами и смешивать с порошкообразными материалами. Кроме того, пластыри выпускают в виде жидкостей, помещенных в стеклянные флаконы, алюминиевые тубы, аэрозольные баллоны.

В зависимости от медицинского назначения пластыри подразделяют на эпидерматические, эндерматические и диадермические.

Эпидерматические пластыри применяют для предохранения кожи от вредных воздействий, для закрытия дефектов кожи, для сближения краев ран и фиксирования повязок на поверхности кожи. *Эпидерматические* пластыри должны обладать хорошей липкостью, плотно прилегать к коже

и не раздражать ее. Они могут не содержать лекарственных веществ, выступая в качестве перевязочного материала. Вследствие «парникового» эффекта эпидерматические пластыри способствуют размягчению кожи, усиливают процессы кровообращения и рассасывания.

Эндерматические пластыри содержат лекарственные вещества, воздействующие на больную кожу.

Диадерматические пластыри содержат лекарственные вещества, проникающие через кожу и оказывающие воздействие на глубоко лежащие ткани или общее воздействие на организм.

Эндерматические и диадерматические пластыри более мягкие по консистенции, так как должны обеспечивать хорошее высвобождение лекарственных веществ и их проникновение на различную глубину ткани или оказание резорбтивного действия.

В зависимости от состава пластыри классифицируют на свинцовые (свинцово-смоляные и свинцово-восковые); смоляно-восковые; каучуковые; жидкие (кожные клеи).

Пластыри свинцовые содержат в своем составе свинцовое мыло. Свинцовые мыла сплавляются со смолами, восками, различными лекарственными веществами, гигиеничны, устойчивы при хранении. Основным представителем свинцовых пластырей выступает «Простой свинцовый пластырь» (*Emplastrum Plumbi simplex*). Он может применяться как самостоятельная форма, а также входить в состав других пластырей и мази свинцовой (диахильной). Пластыри на основе простого свинцового пластыря подразделяют на свинцово-смоляные и свинцово-восковые.

Пластырь свинцовый сложный (*Emplastrum Plumbi compositum*) — свинцово-смоляной пластырь следующего состава: пластыря свинцового простого 85 частей; канифоли 10 частей; масла терпентинного 5 частей.

Пластырь эпилиновый 4% (*Emplastrum Epilini*) относится к свинцово-восковым пластырям и имеет следующий состав: эпилина цитрата 4,0

части; пластыря свинцового простого 51,0 часть; ланолина безводного 20,0 частей; воска 5,0 частей; воды очищенной 20,0 частей.

Основы *смоляно-восковых пластырей* составляют сплавы смол и воска, в состав могут входить также жиры и углеводороды. Наиболее широко применяется мозольный пластырь (*Emplastrum ad clavos*) следующего состава: кислоты салициловой 20,0 частей; канифоли 27,0 частей; парафина 26,0 частей; петролатума 27,0 частей.

Каучуковые пластыри - представляют собой смесь каучука со смолами, лекарственными и вспомогательными веществами. Каучуковые пластыри длительное время сохраняют свою клейкость; к ним можно примешивать в значительном количестве лекарственные вещества, не изменяя их консистенцию; они безвредны для организма человека; не вступают во взаимодействие с лекарственными веществами и удобны в применении.

К каучуковым пластырям относятся лейкопластырь, лейкопластырь бактерицидный, мозольный «Салипод», перцовый, горчичники.

Лейкопластырь может служить основой для нанесения лекарственных веществ. Так, например, *лейкопластырь бактерицидный* (*Emplastrum adhaesivum bactericidum*) состоит из марлевой прокладки, пропитанной раствором антисептика (состав: фурацилина — 0,02%; синтомицина — 0,08%; бриллиантового зеленого — 0,01% в 40% этиловом спирте), и имеет фиксирующую лейкопластырную ленту.

Горчичники (*Sinapismata*) — разновидность каучуковых пластырей, выпускаемых в виде прямоугольных листов бумаги размером 8x12,5 см, покрытых порошком обезжиренных семян горчицы толщиной 0,3—0,55 мм.

В состав горчичников входят: порошок горчичный 98,0 частей; каучук натуральный до получения массы 100,0 частей; бензин авиационный марки Б-70 100 частей; бумага.

Применяются как отвлекающее противовоспалительное средство.

В настоящее время выпускают также «Горчичник-пакет», который представляет собой термосваренный пакет из неразмокаемой пористой бумаги с двух или одной стороны и бумаги с полимерным покрытием с другой стороны. Пакет заполнен горчичной смесью. Горчичник-пакет выпускается размером 11 x 10 см и разделен на четыре равных пакетика. Каждый пакетик равномерно наполнен горчичной смесью.

Кожные клеи, или пластыри жидкие (*Emplastra liquida*) – это вязкие жидкости, оставляющие на коже после испарения легколетучего растворителя эластичную липкую прочную пленку. Клеи условно подразделяются на *коллодиевые клеи*, к которым относятся коллодий, коллодий эластичный, мозольная жидкость, жидкость Новикова, коллапласт и микропласт, и *смоляные* – клеол, фурапласт, клей БФ-б, церигель.

Пленки и губки, изготовленные из тканей животных. В современной медицине используется группа препаратов, которые можно условно отнести к пластырям — это гемостатические и ранозаживляющие препараты из тканей животных в виде пленок и губок.

Обучающие задачи

1. В процессе варки свинцового пластыря реакционная масса приобрела бурый цвет и появился запах акролеина. Какое нарушение в технологическом процессе допущено и к чему это может привести?
2. Как вводят каучук в пластырную массу? Какие еще вещества добавляют в массу таким же способом, как и каучук?
3. С какой целью добавляется в массу каучукового пластыря цинка оксид?
4. Что такое коллодий и какие пластыри готовят на его основе?

Примеры решения

1. При повышении температуры варки пластыря выше 110°C и полном выкипании воды из реакционной массы идет разложение жиров и глицерина.

2. Измельченный невулканизированный каучук добавляют в пластырную массу в виде густого клея, представляющего собой раствор каучука в бензине. В бензине растворяют также канифоль.

3. Цинка оксид придает пластырной массе белую окраску и нейтрализует смоляные кислоты канифоли, обладающие раздражающим действием на кожу.

4. Коллодий – это жидкий пластырь (кожный клей), представляющий собой 4% спирто-эфирный раствор нитроцеллюлозы (коллоксилина). На основе коллодия готовят коллодий эластичный, коллапласт, микропласт, жидкости – мозольную, Новикова, Прокопчука, Чайковского, кожный клей Черняка.

Контрольные задачи

1. При просмотре материальных запасов провизор обратил внимание, что горчичники осыпаются. В аптеку они поступили 30 дней назад, а так как было лето, особым спросом не пользовались и провизор увидел это только сейчас. Срок годности горчичников не истек. Объясните причину возникновения данного явления. Как проверить качество горчичников?

2. По какой причине простой свинцовый пластырь не обладает пластичностью и при хранении становится хрупким и ломким?

3. Можно ли в процессе варки простого свинцового пластыря в реакционную массу добавлять водопроводную воду?

Лабораторная работа

Задание №1. Приготовление простого свинцового пластыря.

Производственная рецептура Emplastrum Plumbi simplex (ФС 42-1732-81)

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов согласно рабочей прописи прописи, грамму
1.	Свиного жира очищенного	ГФ СССР X, ст. 14		10,0
2.	Масла подсолнечного	ФС 42у-1-1201-01		10,0
3.	Окиси свинца в мельчайшем порошке		100	10,0
4.	Воды очищенной	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 306	pH 6,0-6,8	q.s.

Описание. Однородная, твердая масса сероватого или желтоватого цвета, при нагревании становится вязкой.

Хранение. В сухом, прохладном, защищенном от света месте

Срок годности. 2 года

Применение. Антисептическое средство. Входит в состав многих лечебных пластырей (гуммозный, эпилиновый, мозольный и др.).

Краткое описание технологии получения простого свинцового пластыря

Состав:

Свиного жира очищенного	10 г
Масла подсолнечного	10 г
Окиси свинца в мельчайшем порошке	10 г
Воды очищенной	q.s.

Рабочая пропись:

Свиного жира очищенного	3,0 г
Масла подсолнечного	3,0 г

Окиси свинца в мельчайшем порошке	3,0 г
Воды очищенной	q.s.

Приготовление. В котел отвешивают свиной жир и подсолнечное масло и осторожно сплавляют. В шаровой мельнице измельчают свинца оксид до мельчайшего порошка и просеивают, так как реакция омыления протекает в гетерогенной среде. Свинцовый глет растирают с 2 частями свежей воды очищенной.

В смесь жиров порциями без остатка вносят взвесь свинцового глета в воде. Реакционную массу при перемешивании нагревают в течение 2,5 ч при температуре 100-110°C, поддерживая равномерное кипение с мелкопузырчатой пеной. Объем котла для варки свинцового пластыря должен превышать объем реакционной массы в 4—5 раз. При варке каждые 7—10 мин, осторожно каплями добавляют выкипающую воду. Нельзя допускать выкипания воды и исчезновения пены. При испарении всей воды омыление прекращается и начинается разложение жиров и глицерина. Недопустимо изменение окраски от светло-коричневой до бурой и появление запаха акролеина. Конец омыления определяют по изменению окраски реакционной массы и образованию свинцового мыла, при этом капля пробы, вылитая в холодную воду, должна давать пластическую немаркую массу, легко выкатываемую в шарик.

Готовое свинцовое мыло тщательно размешивают и многократно промывают горячей водой (декантация).

С промытого пластыря тщательно сливают воду и сушат. Проба высушенного свинцового пластыря, взятого шпателем тянется в виде тонкой прозрачной нити.

Готовый пластырь переносят на пергамент, смазанный вазелиновым маслом или мыльным спиртом, взвешивают и придают цилиндрическую форму.

Подлинность. Препарат не должен быть жирным на ощупь и не должен иметь прогорклого запаха. Потеря в массе после высушивания 1 г препарата при 100—105 °С до постоянной массы не должна превышать 3%.

Задание №2. Приготовление онихолитического пластыря

Производственная рецептура онихолитического пластыря

Спецификации на исходное сырье

№ п/п	Сырье	НД	Содержание, %	Количество компонентов согласно рабочей прописи прописи, грамму
1.	Мочевина	ГОСТ 2081-92		20,0
2.	Вода очищенная	ГФУ, 1-ое изд., доп. 1, С. 306	рН 6,0-6,8	15,0
3.	Воск пчелиный	ГОСТ 21179-2000		10,0
4.	Твердый парафин	ГОСТ 23683-89		10
5.	Ланолин	ФС 42-2520-88		35

Описание. Однородная, твердая масса желтоватого цвета, при нагревании становится вязкой.

Хранение. В сухом, прохладном, защищенном от света месте

Срок годности. 2 года

Применение. Используется для лечения ногтевых пластинок, пораженных грибами.

Краткое описание технологии получения

онихолитического пластыря

Состав:

Мочевина	20,0 г
Вода	15,0 г
Воск пчелиный	10,0 г
Твердый парафин	10,0 г

Ланолин	35,0 г
<i>Рабочая пропись:</i>	
Мочевина	5,0 г
Вода	3,25 г
Воск пчелиный	2,5 г
Твердый парафин	2,5 г
Ланолин	8,75 г

Приготовление. Порошок мочевины растворяют в горячей воде при 80-90 С, в которую затем при помешивании добавляют предварительно расплавленную на водяной бане формообразующую основу (воск пчелиный, твердый парафин, ланолин) со всеми ее составными частями. Полученную массу непрерывно перемешивают до загустевания.

Фасуют в баночки из темного стекла.

Контрольные вопросы

1. Как классифицируют пластыри в зависимости от медицинского назначения?
2. Как классифицируют пластыри по составу пластырных масс?
3. Какие вспомогательные вещества используют в производстве смоляно-восковых и свинцовых пластырей?
4. Какие основные технологические стадии можно выделить при получении каучуковых пластырей?
5. Какие лекарственные вещества входят в состав перцового пластыря?
6. Как получают и оценивают качество горчичников?
7. Какие вспомогательные вещества в жидких пластырях дают защитную пленку?
8. Какими преимуществами обладают жидкие пластыри в аэрозольной упаковке?

Приложение 1

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Технологическая инструкция (выдержка).

Название предприятия			
Цех по производству твердых форм готовых лекарственных средств, участок производства таблеток, покрытых оболочкой			
Версия	02	Технологическая инструкция НД ТР-ТИ-003-07 к производственной рецептуре НД ТР-ВР-003-07	Серия № _____
Введено в дей- ствие		Название препарата: лекарственное средство	Теоретический размер серии:
Срок действия		Средняя масса 1 таблетки, г:	Допустимые пре- делы размера се- рии по практиче- скому выходу:

Стадия ВР-2 Подготовка сырья

Операция ВР-2.1 Растваривание и просеивания сырья

Нормы основного сырья

мастеру участка

- Проверить наличие необходимого количества сырья и сертификатов качества на каждый вид сырья с разрешениями ОКК на ее использование;

- Рассчитать количество сырья из расчета теоретического выхода таблеток по формулам, приведенным ниже в методике расчета:

Наименование сырья	Содержание на 1 таблетку, г	Норма на серию		Фактические и расчетные показатели		
		Содержание основного вещества, %	Количество, кг	№ серии	Содержание основного вещества, %	Расчетное количество, кг
Сырье, требующее расчетов:						
					—	

Расчеты проверены.

Технолог _____ (подпись) _____ (Ф.И.О.).

Копии протоколов входного контроля качества и разрешений ОКК на использование в производстве на каждое наименование основного сырья добавить в протокол производства серии.

Сертификаты серий приложены.

Мастер _____ (подпись) _____ (Ф.И.О)

Производственная рецептура (выдержка)

Название предприятия			
Цех по производству твердых форм готовых лекарственных средств, участок производства таблеток, покрытых оболочкой			
Версия	01	Производственная рецептура НД ТР-ВР-003 -07	Стр.
Введено в действие		Название препарата: лекарственное средство	Теоретический размер серии:
Срок действия		Вид упаковки:	Допустимые пределы размера серии по практическому выходу:

1. ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА

Регистрационное свидетельство №

Состав и соотношение ингредиентов на единицу лекарственной формы (на 1 таблетку):

№ з/п	Наименование ингредиентов	Спецификации для входного контроля	Содержание, г	Содержание в % на таблетку-ядро	Содержание в % на таблетку с оболочкой

№ з/п	Вещества, теряющиеся во время производственного процесса	Спецификации для входного контроля	Назначение

Вид упаковки

Наименование материалов	Спецификация для входного контроля	Единицы измерения	Количество на 1 упаковку №1x1	Количество на 1 групповую упаковку

Условия хранения

Срок годности:

Фармакологическое действие:

2.БЛОК-СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

3.КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

4.ОБРАЩЕНИЕ С ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИЕЙ И ПОРЯДОК ФОРМИРОВАНИЯ СЕРИИ

5.МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС СЕРИИ

6.ДАННЫЕ ПО ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

СОДЕРЖАНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

МОДУЛЬ 1. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ДАННЫЕ

МОДУЛЬ 2. РЕЗЮМЕ СТД (СТД (ОТД) - Common Technical Document (Общий технический документ))

МОДУЛЬ 3. КАЧЕСТВО

3.1. Содержание.

3.2. Основные данные

3.2.S. Лекарственное вещество (для лекарственных препаратов, содержащих более одного лекарственного вещества, информация предоставляется в полном объеме по каждому из них).

3.2.S.1. Общая информация*.

3.2.S.1.1. Название*.

3.2.S.1.2. Структура*.

3.2.S.1.3. Общие свойства*.

3.2.S.2. Производство*.

3.2.S.2.1. Производитель*.

3.2.S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля*.

3.2.S.2.3. Контроль материалов.

3.2.S.2.4. Контроль критических этапов и промежуточной продукции.

3.2.S.2.5. Валидация процесса и/или его оценка.

3.2.S.2.6. Разработка производственного процесса.

3.2.S.3. Характеристика*.

3.2.S.3.1. Доказательство структуры и другие характеристики.

3.2.S.3.2. Примеси*.

3.2.S.4. Контроль лекарственного вещества*.

3.2.S.4.1. Спецификация*.

3.2.S.4.2. Аналитические методики*.

- 3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик.
- 3.2.S.4.4. Анализы серий*.
- 3.2.S.4.5. Обоснование спецификации
- 3.2.S.5. Стандартные образцы или вещества.
- 3.2.S.6. Система упаковка / укупорка*.
- 3.2.S.7. Стабильность*
- 3.2.S.7.1. Резюме относительно стабильности и выводы*
- 3.2.S.7.2. Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязывает по стабильности*.
- 3.2.S.7.3. Данные о стабильности.
- 3.2.P. Лекарственный препарат.
- 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата.
- 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка.
- 3.2.P.2.1. Составные вещества лекарственного препарата
- 3.2.P.2.1.1. Лекарственная субстанция.
- 3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества.
- 3.2.P.2.2. Лекарственный препарат.
- 3.2.P.2.2.1. Разработка состава.
- 3.2.P.2.2.2; Излишки.
- 3.2.P.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства.
- 3.2.P.2.3. Разработка производственного процесса.
- 3.2.P.2.4. Система упаковка/укупорка.
- 3.2.P.2.5. Микробиологические характеристики.
- 3.2.P.2.6. Совместимость.
- 3.2.P.3. Производство.
- 3.2.P.3.1. Производитель(и).
- 3.2.P.3.2. Состав на серию.
- 3.2.P.3.3. Описание производственного процесса и контроля процес-
са.

3.2.P.3.4. Контроль критических этапов и промежуточной продукции).

3.2.P.3.5 Валидация процесса и / или его оценка.

3.2.P.4 . Контроль вспомогательных веществ.

3.2.P.4.1. Спецификации.

3.2.P.4.2. Аналитические методики.

3.2.P.4.3. Валидация аналитических методик

3.2.P.4.4. Обоснование спецификаций.

3.2.P.4.5. Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения.

3.2.P.4.6. Новые вспомогательные вещества.

3.2.P.5. Контроль лекарственного препарата.

3.2.P.5.1. Спецификация(ции).

МОДУЛЬ 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

	Название предприятия	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА	Код: Редакция №
	Дата введения: «__» _____ 20__ р.	Отчет О проведении научно-исследовательской работы	Копия №
	Действует до: «__» _____ 20__ р.	Разработка и оптимизация состава и технологии производства лекарственного препарата- таблетки, покрытые оболочкой, в контурной	Стр. 3

Выводы

Рекомендации

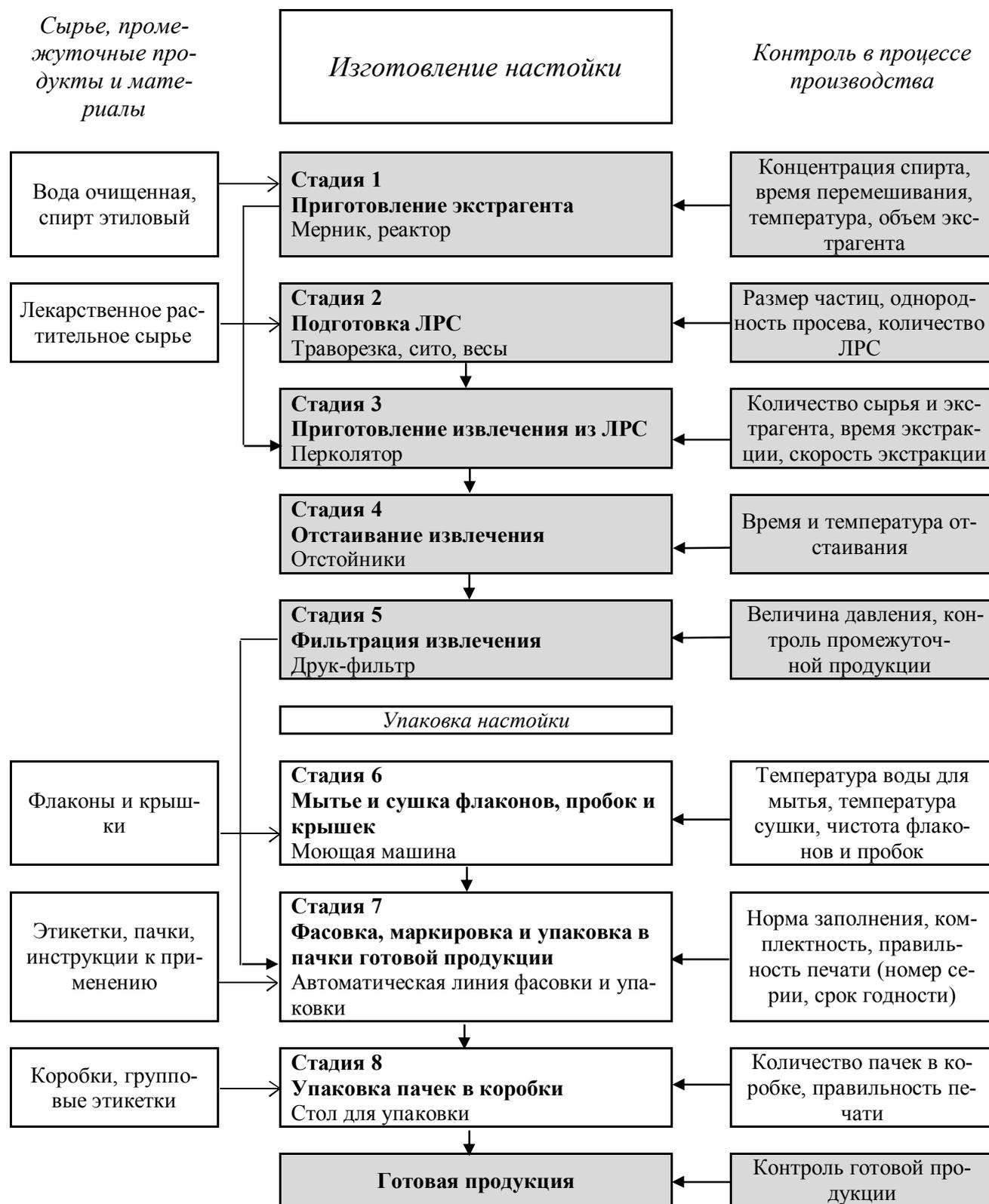
Перечень источников

Дополнения

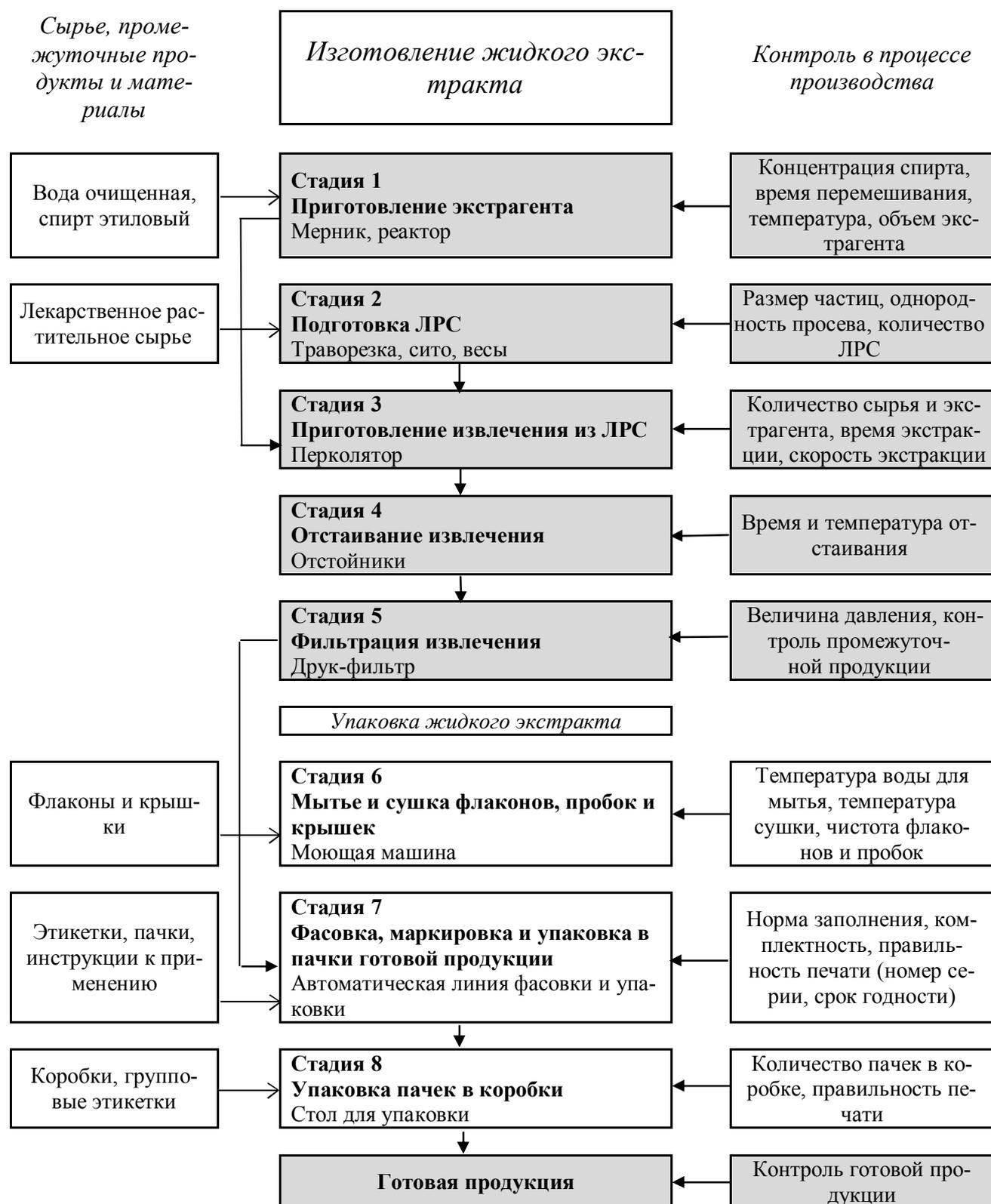
Составил	Проверил	Утвердил
_____ (Ф.И.О.)	_____ (Ф.И.О.)	_____ (Ф.И.О.)
_____ (должность)	_____ (должность)	_____ (должность)
« _____ » _____ 200 г.	« _____ » _____ 200 г.	« _____ » _____ 200 г.
_____ (подпись)	_____ (подпись)	_____ (подпись)

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СХЕМЫ

Технологическая схема производства настоек



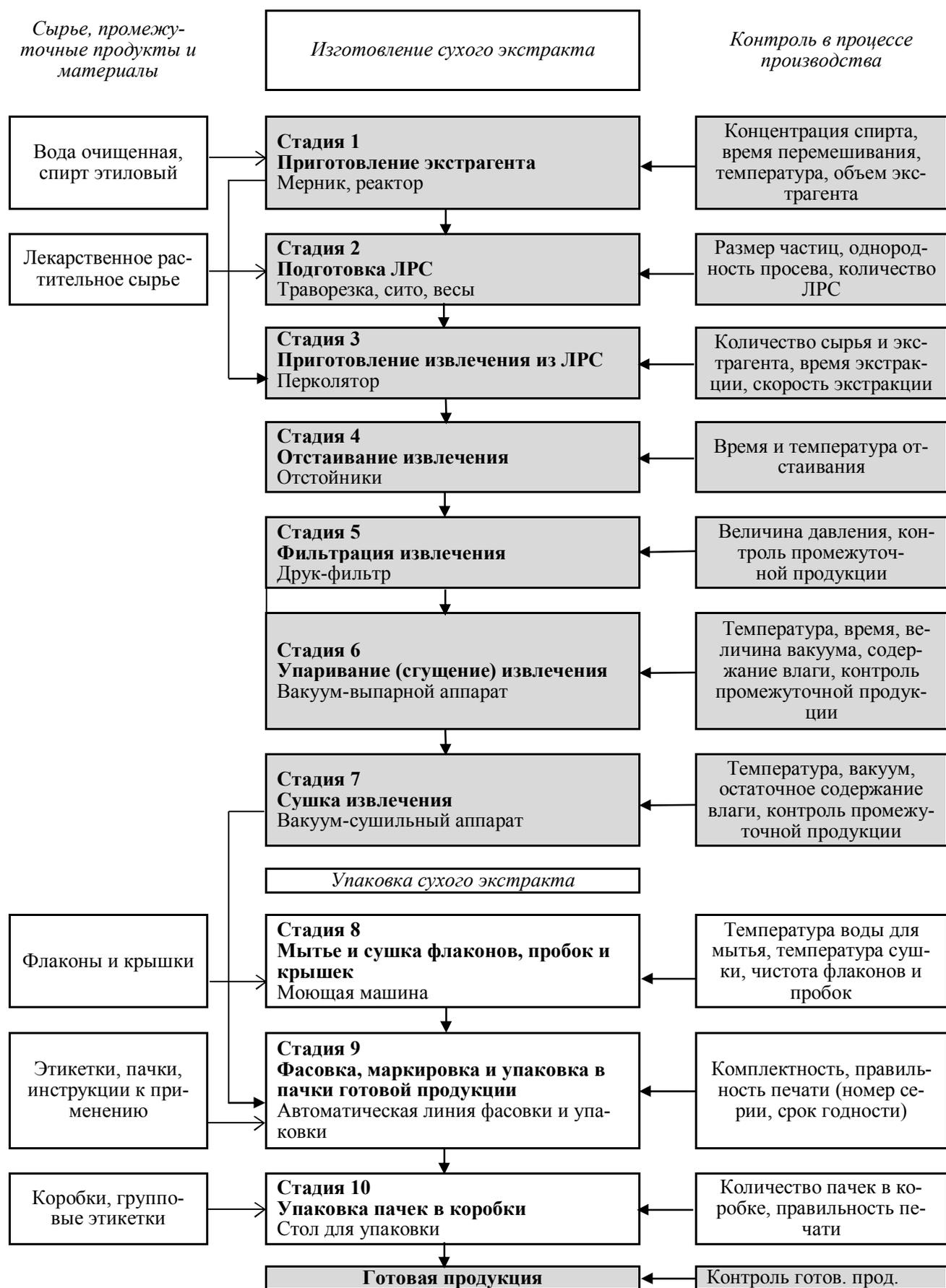
Технологическая схема производства жидких экстрактов



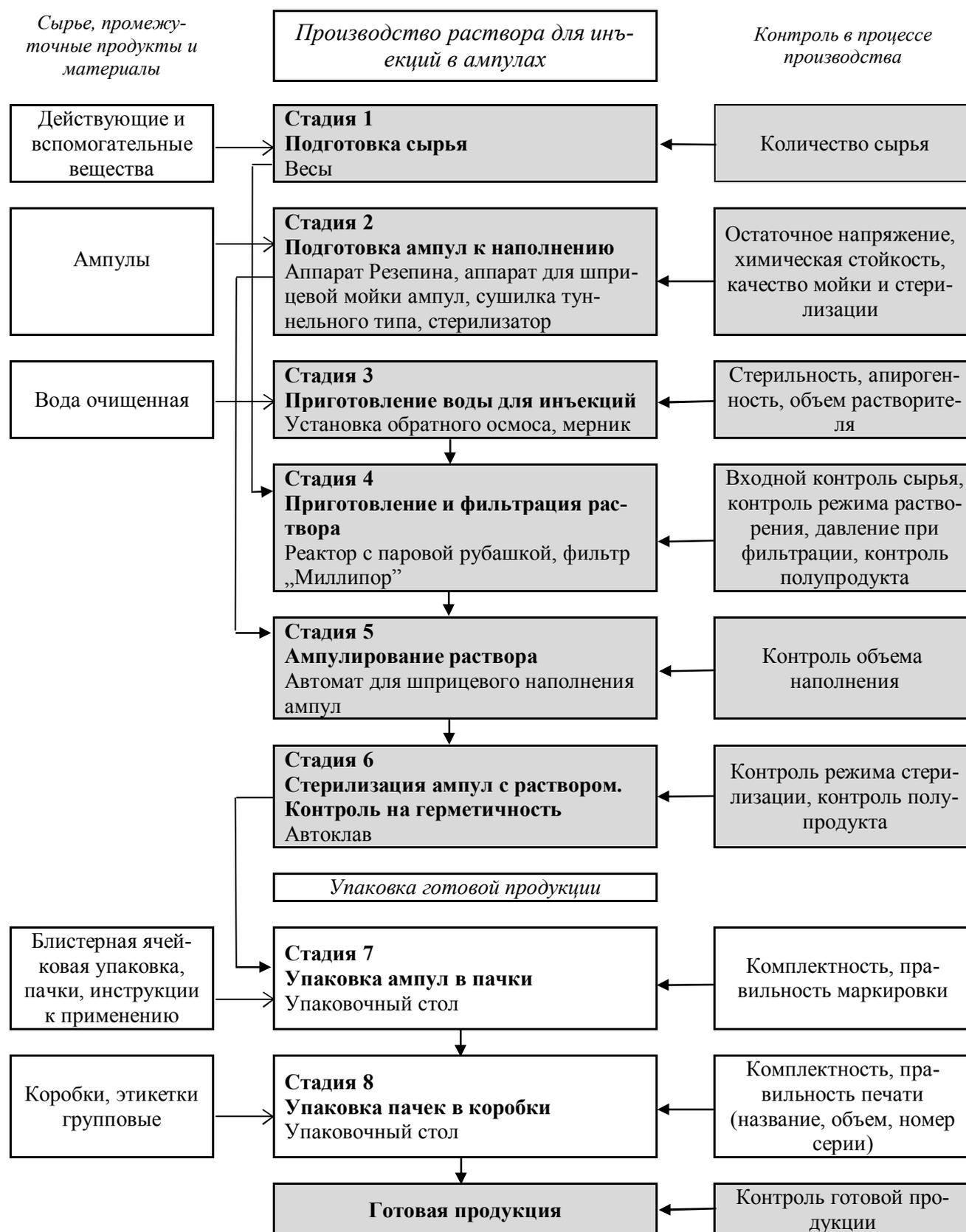
Технологическая схема производства густых экстрактов



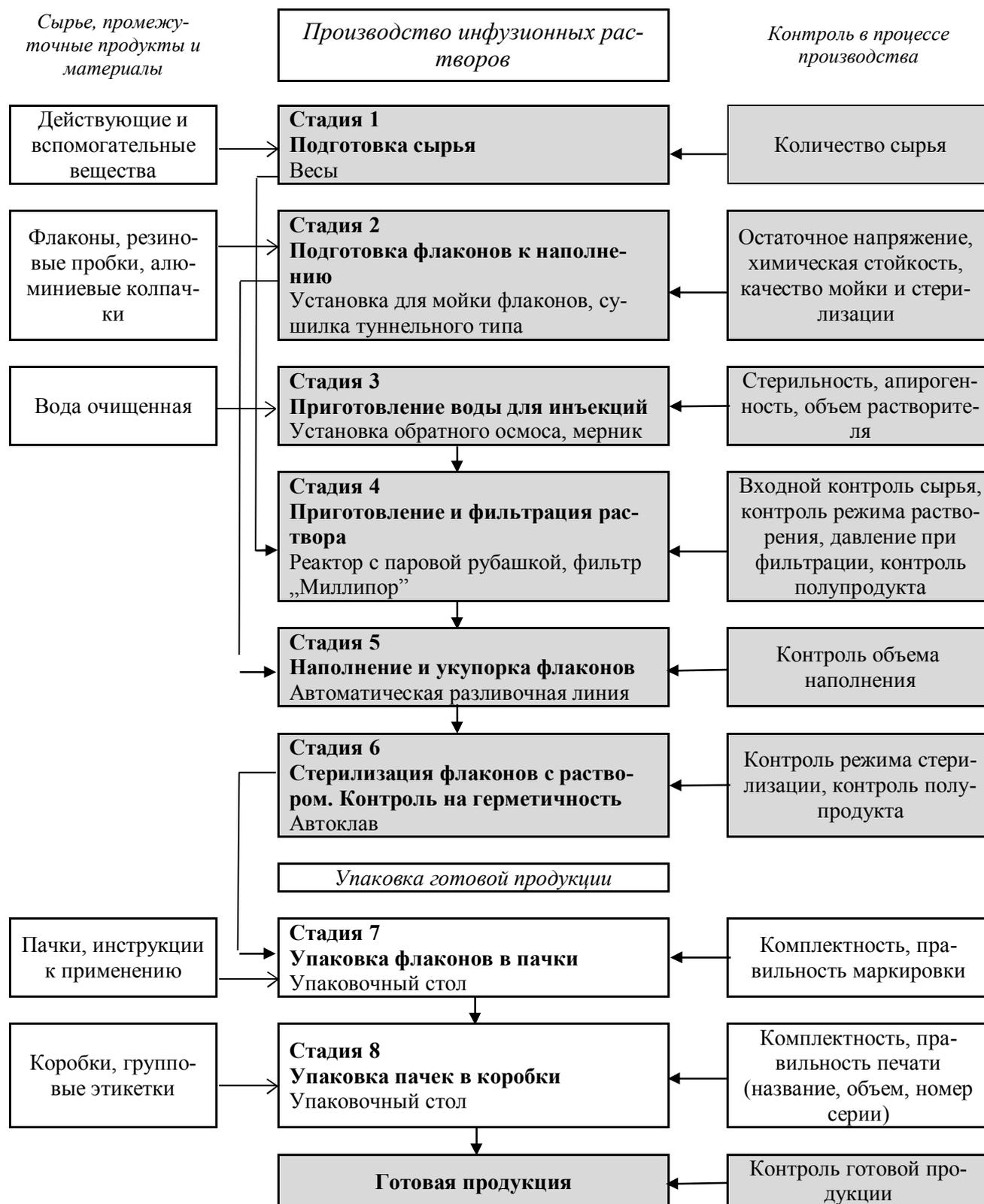
Технологическая схема производства сухих экстрактов



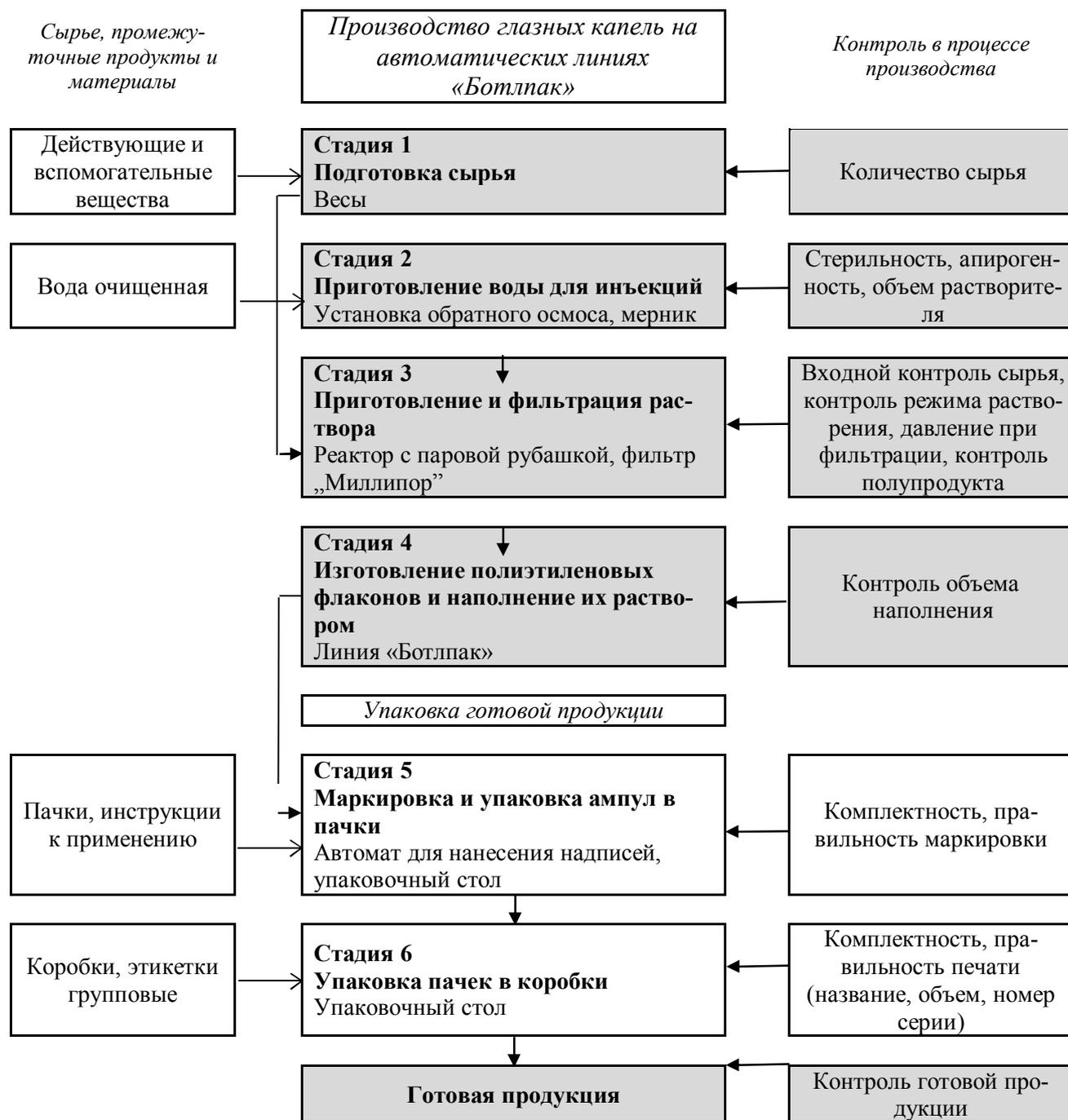
Технологическая схема производства инъекционных растворов



Технологическая схема производства инфузионных растворов



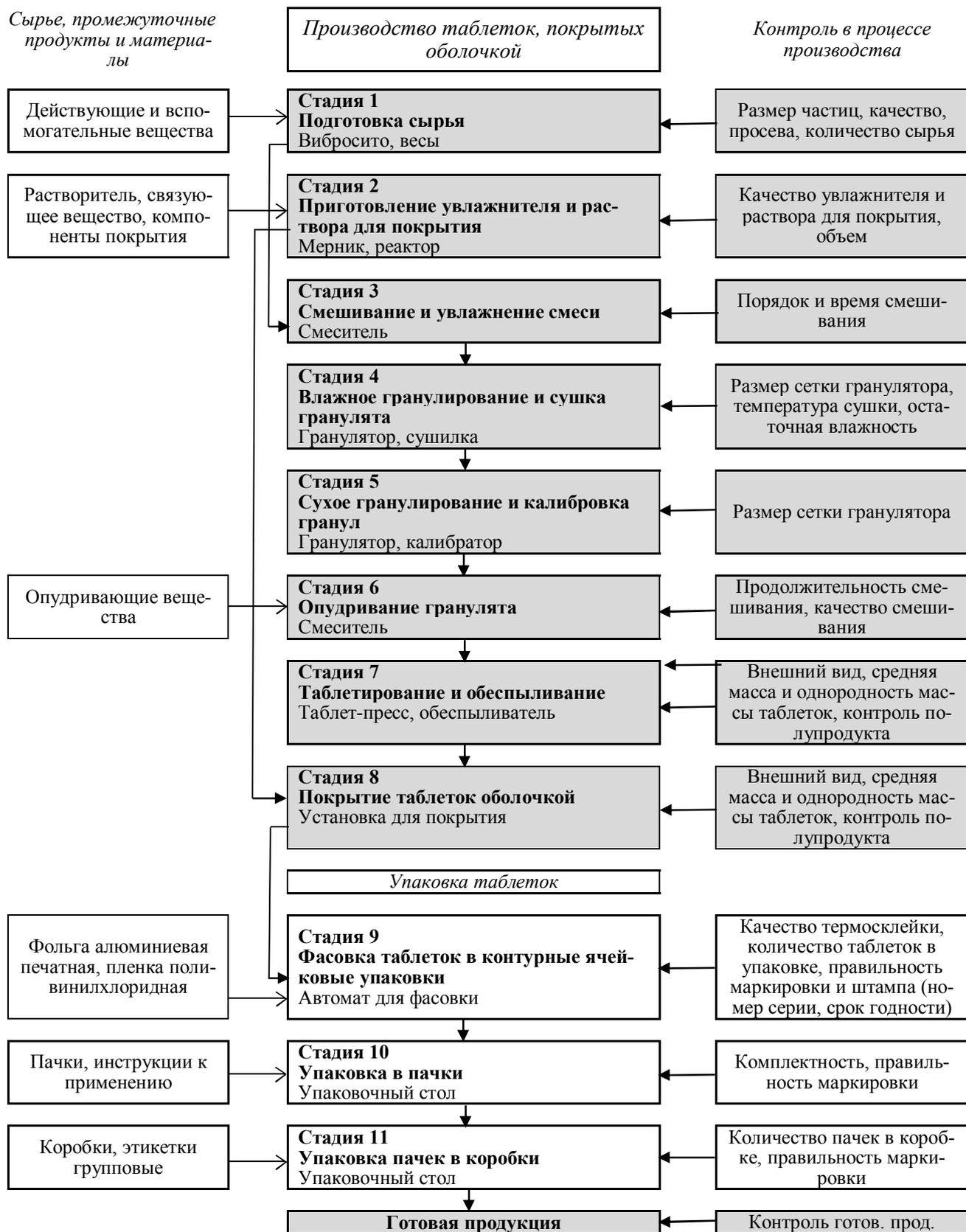
Технологическая схема производства офтальмологических растворов



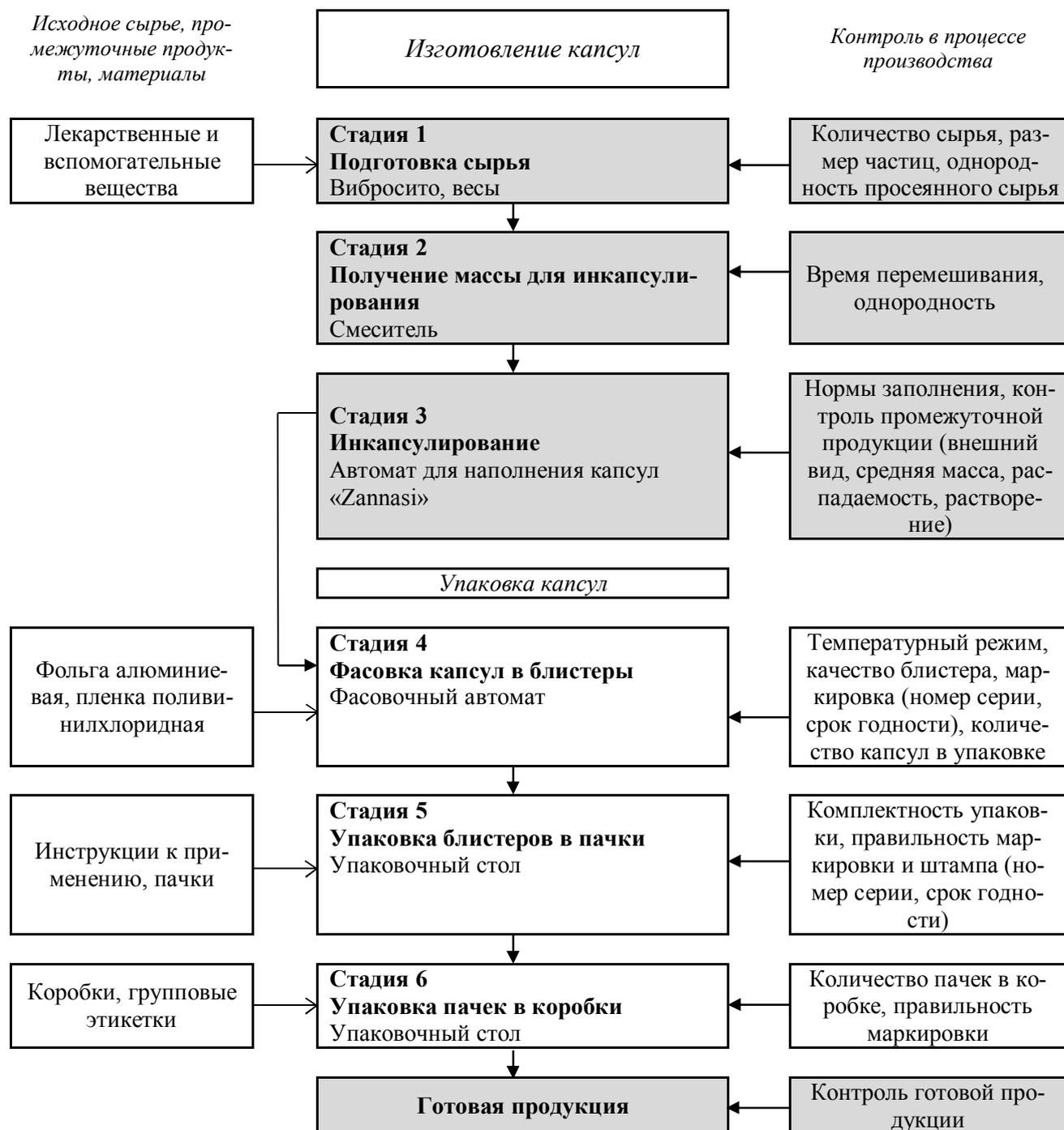
Технологическая схема производства таблеток, полученных методом прессования с предварительной влажной грануляцией



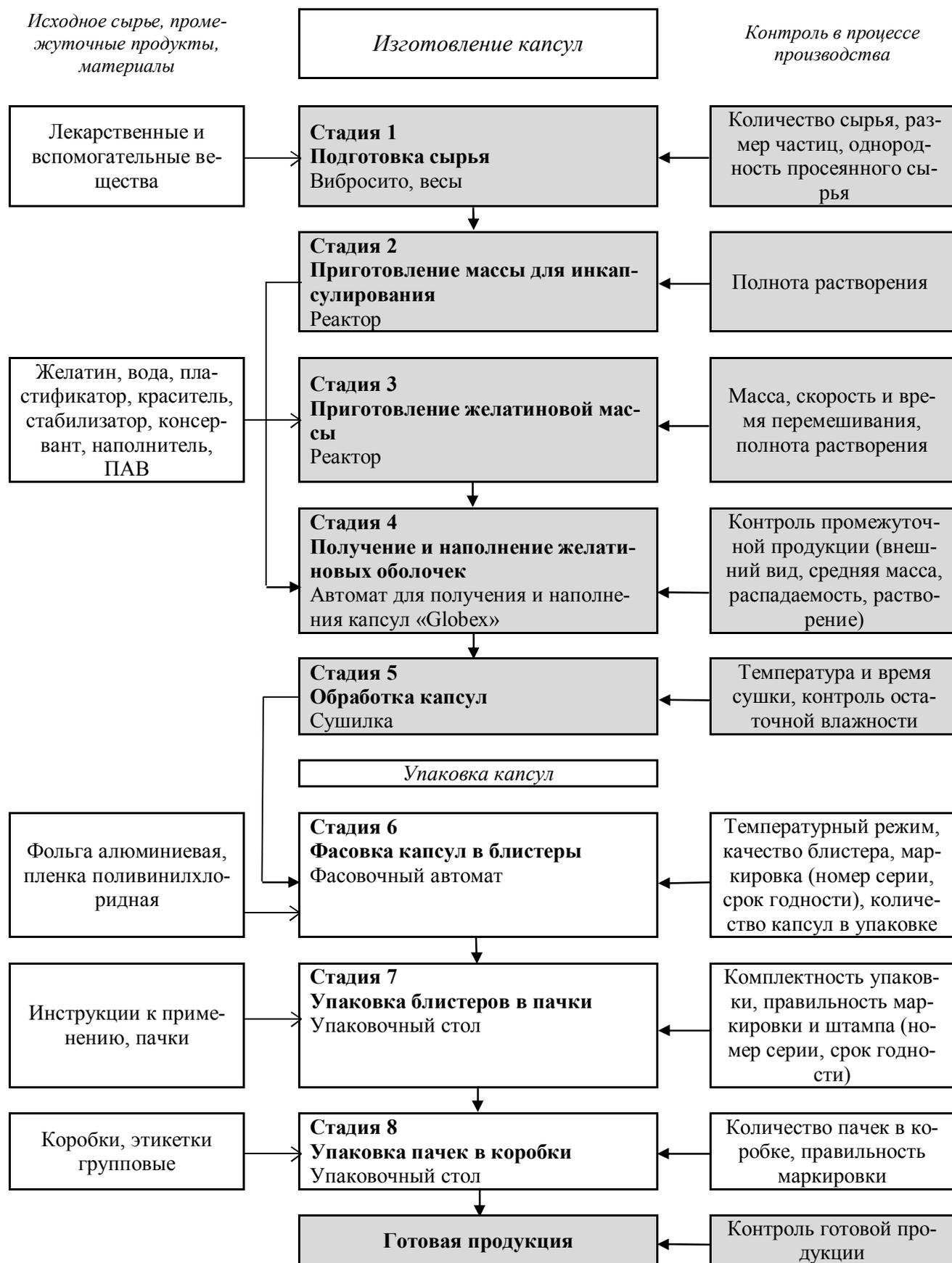
Технологическая схема производства таблеток, покрытых оболочкой



Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул



Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул



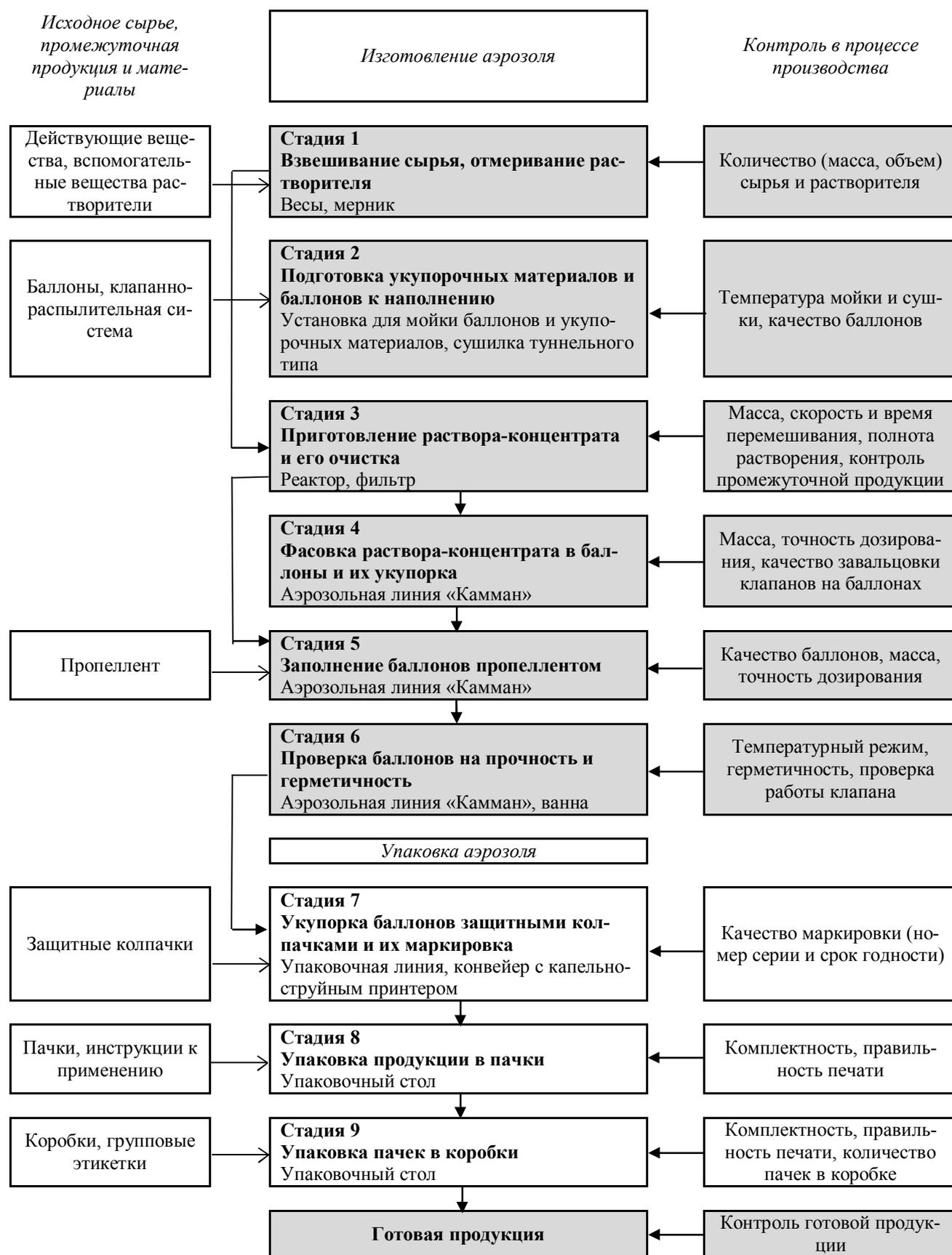
Технологическая схема производства эмульсионной мази



Технологическая схема производства суппозиториев на жировой основе



Технологическая схема производства препаратов под давлением



АЛКОГОЛЕМЕТРИЧЕСКИЕ ТАБЛИЦЫ

Приложение 3

(Выдержка из Европейской фармакопеи)

Таблица 1

Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе		
по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
0,0	0,0	998,20	3,2	2,54	993,52
0,1	0,08	998,05	3,3	2,62	993,38
0,2	0,16	997,90	3,4	2,70	993,24
0,3	0,24	997,75	3,5	2,78	993,11
0,4	0,32	997,59	3,6	2,86	992,97
0,5	0,40	997,44	3,7	2,94	992,83
0,6	0,47	997,29	3,8	3,02	992,96
0,7	0,55	997,14	3,9	3,10	992,55
0,8	0,63	996,99	4,0	3,18	992,41
0,9	0,71	996,85	4,1	3,26	992,28
1,0	0,79	996,70	4,2	3,34	992,14
1,1	0,87	996,55	4,3	3,42	992,00
1,2	0,95	996,40	4,4	3,50	991,81
1,3	1,03	996,26	4,5	3,58	991,73
1,4	1,11	996,11	4,6	3,66	991,59
1,5	1,19	995,96	4,7	3,74	991,46
1,6	1,27	995,81	4,8	3,82	991,32
1,7	1,35	995,67	4,9	3,90	991,19
1,8	1,43	995,52	5,0	3,98	991,06
1,9	1,51	995,38	5,1	4,06	990,92
2,0	1,59	995,23	5,2	4,14	990,79
2,1	1,67	995,09	5,3	4,22	990,65
2,2	1,75	994,94	5,4	4,30	990,52
2,3	1,82	994,80	5,5	4,38	990,39
2,4	1,90	994,66	5,6	4,46	990,26
2,5	1,98	994,51	5,7	4,54	990,12
2,6	2,06	994,37	5,8	4,62	989,99
2,7	2,14	994,23	5,9	4,70	989,86
2,8	2,22	994,09	6,0	4,78	989,73
2,9	2,30	993,95	6,1	4,86	989,60
3,0	2,38	993,81	6,2	4,95	989,47
3,1	2,46	993,66	6,3	5,03	989,34

Продолжение таблицы 1

объему в % при 20°C	по массе	ПЛОТНОСТЬ ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	ПЛОТНОСТЬ ρ_{20} (кг/м ³)
6,4	5,11	989,21	10,4	8,34	984,23
6,5	5,19	989,08	10,5	8,42	984,11
6,6	5,27	988,95	10,6	8,50	983,99
6,7	5,35	988,82	10,7	8,58	983,88
6,8	5,43	988,69	10,8	8,66	983,76
6,9	5,51	988,56	10,9	8,75	983,64
7,0	5,59	988,43	11,0	8,83	983,52
7,1	5,67	988,30	11,1	8,91	983,40
7,2	5,75	988,18	11,2	8,99	983,29
7,3	5,83	988,05	11,3	9,07	983,17
7,4	5,91	987,92	11,4	9,15	983,05
7,5	5,99	987,79	11,5	9,23	982,94
7,6	6,07	987,67	11,6	9,32	982,82
7,7	6,15	987,54	11,7	9,40	982,70
7,8	6,23	987,42	11,8	9,48	982,59
7,9	6,32	987,29	11,9	9,56	982,47
8,0	6,40	987,16	12,0	9,64	982,35
8,1	6,48	987,01	12,1	9,72	982,24
8,2	6,56	986,91	12,2	9,80	982,12
8,3	6,64	986,79	12,3	9,89	982,01
8,4	6,72	986,66	12,4	9,97	981,89
8,5	6,80	986,54	12,5	10,05	981,78
8,6	6,88	986,42	12,6	10,13	981,67
8,7	6,96	986,29	12,7	10,21	981,55
8,8	7,04	986,17	12,8	10,29	981,44
8,9	7,12	986,05	12,9	10,37	981,32
9,0	7,20	985,92	13,0	10,46	981,21
9,1	7,29	985,80	13,1	10,54	981,10
9,2	7,37	985,68	13,2	10,62	980,98
9,3	7,45	985,56	13,3	10,70	980,87
9,4	7,53	985,44	13,4	10,78	980,76
9,5	7,61	985,31	13,5	10,87	980,64
9,6	7,69	985,19	13,6	10,95	980,53
9,7	7,77	985,07	13,7	11,03	980,42
9,8	7,85	984,95	13,8	11,11	980,31
9,9	7,93	984,83	13,9	11,19	980,19
10,0	8,01	984,71	14,0	11,27	980,08
10,1	8,10	984,59	14,1	11,36	979,97
10,2	8,18	984,47	14,2	11,44	979,86
10,3	8,26	984,35	14,3	11,52	979,75

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
14,4	11,60	979,64	18,4	14,89	975,28
14,5	11,68	979,52	18,5	14,97	975,17
14,6	11,77	979,41	18,6	15,06	975,06
14,7	11,85	979,30	18,7	15,14	974,95
14,8	11,93	979,19	18,8	15,22	974,85
14,9	12,01	979,08	18,9	15,30	974,74
15,0	12,09	978,97	19,0	15,39	974,63
15,1	12,17	978,86	19,1	15,47	974,52
15,2	12,26	978,75	19,2	15,55	974,42
15,3	12,34	978,64	19,3	15,63	974,31
15,4	12,42	978,53	19,4	15,72	974,20
15,5	12,50	978,42	19,5	15,80	974,09
15,6	12,59	978,31	19,6	15,88	973,99
15,7	12,67	978,20	19,7	15,97	973,88
15,8	12,75	978,09	19,8	16,05	973,77
15,9	12,83	977,98	19,9	16,13	973,66
16,0	12,91	977,87	20,0	16,21	973,56
16,1	13,00	977,76	20,1	16,30	973,45
16,2	13,08	977,65	20,2	16,38	973,34
16,3	13,16	977,55	20,3	16,46	973,24
16,4	13,24	977,44	20,4	16,55	973,13
16,5	13,32	977,33	20,5	16,63	973,02
16,6	13,41	977,22	20,6	16,71	972,91
16,7	13,49	977,11	20,7	16,79	972,80
16,8	13,57	977,00	20,8	16,88	972,70
16,9	13,65	976,89	20,9	16,96	972,59
17,0	13,74	976,79	21,0	17,04	972,48
17,1	13,82	976,68	21,1	17,13	972,37
17,2	13,90	976,57	21,2	17,21	972,27
17,3	13,98	976,46	21,3	17,29	972,16
17,4	14,07	976,35	21,4	17,38	972,05
17,5	14,15	976,25	21,5	17,46	971,94
17,6	14,23	976,14	21,6	17,54	971,83
17,7	14,31	976,03	21,7	17,62	971,73
17,8	14,40	975,92	21,8	17,71	971,62
17,9	14,48	975,81	21,9	17,79	971,51
18,0	14,56	975,71	22,0	17,87	971,40
18,1	14,64	975,60	22,1	17,96	971,29
18,2	14,73	975,49	22,2	18,04	971,18
18,3	14,81	975,38	22,3	18,12	971,08

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
22,4	18,21	970,97	26,4	21,56	966,51
22,5	18,29	970,86	26,5	21,64	966,39
22,6	18,37	970,75	26,6	21,73	966,28
22,7	18,46	970,64	26,7	21,81	966,16
22,8	18,54	970,53	26,8	21,90	966,05
22,9	18,62	970,42	26,9	21,98	965,93
23,0	18,71	970,31	27,0	22,06	965,81
23,1	18,79	970,20	27,1	22,15	965,70
23,2	18,87	970,09	27,2	22,23	965,58
23,3	18,96	969,98	27,3	22,32	965,46
23,4	19,04	969,87	27,4	22,40	965,35
23,5	19,13	969,76	27,5	22,49	965,23
23,6	19,21	969,65	27,6	22,57	965,11
23,7	19,29	969,54	27,7	22,65	964,99
23,8	19,38	969,43	27,8	22,74	964,88
23,9	19,46	969,32	27,9	22,82	964,76
24,0	19,54	969,21	28,0	22,91	964,64
24,1	19,63	969,10	28,1	22,99	964,52
24,2	19,71	968,99	28,2	23,08	964,40
24,3	18,79	968,88	28,3	23,16	964,28
24,4	19,88	968,77	28,4	23,25	964,16
24,5	19,96	968,66	28,5	23,33	964,04
24,6	20,05	968,66	28,6	23,42	963,92
24,7	20,13	968,43	28,7	23,50	263,80
24,8	20,21	968,32	28,8	23,59	963,68
24,9	20,30	968,21	28,9	23,67	963,56
25,0	20,38	968,10	29,0	23,76	963,44
25,1	20,47	967,99	29,1	23,84	963,32
25,2	20,55	967,87	29,2	23,93	963,20
25,3	20,63	964,76	29,3	24,01	963,07
25,4	20,72	967,65	29,4	24,10	962,95
25,5	20,80	967,53	29,5	24,18	962,83
25,6	20,88	967,42	29,6	24,27	962,71
25,7	20,97	967,31	29,7	24,35	962,58
25,8	21,05	967,19	29,8	24,44	962,46
25,9	21,14	967,08	29,9	24,52	962,33
26,0	21,22	966,97	30,0	24,61	962,21
26,1	21,31	966,85	30,1	24,69	962,09
26,2	21,39	966,74	30,2	24,78	961,96
26,3	21,47	966,62	30,3	24,86	961,84

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
30,4	24,95	961,71	34,4	28,39	956,43
30,5	25,03	961,59	34,5	28,47	956,29
30,6	25,12	961,46	34,6	28,56	956,15
30,7	25,20	961,33	34,7	28,65	956,01
30,8	25,29	961,21	34,8	28,73	955,87
30,9	25,38	961,08	34,9	28,82	955,73
31,0	25,46	960,95	35,0	28,91	955,59
31,1	25,55	960,82	35,1	28,99	955,45
31,2	25,63	960,70	35,2	29,08	955,30
31,3	25,72	960,57	35,3	29,17	955,16
31,4	25,80	960,44	35,4	29,26	955,02
31,5	25,89	960,31	35,5	29,34	954,88
31,6	25,97	960,18	35,6	29,43	954,73
31,7	26,06	960,05	35,7	29,52	954,59
31,8	26,15	959,92	35,8	29,60	954,44
31,9	26,23	959,79	35,9	29,69	954,30
32,0	26,32	959,66	36,0	29,78	954,15
32,1	26,40	959,53	36,1	29,87	954,01
32,2	26,49	959,40	36,2	29,95	953,86
32,3	26,57	959,27	36,3	30,04	953,72
32,4	26,66	959,14	36,4	30,13	953,57
32,5	26,75	959,01	36,5	30,21	953,42
32,6	26,83	958,87	36,6	30,30	953,28
32,7	26,92	958,74	36,7	30,39	953,13
32,8	27,00	958,61	36,8	30,48	952,98
32,9	27,09	958,47	36,9	30,56	952,83
33,0	27,18	958,34	37,0	30,65	952,69
33,1	27,26	958,20	37,1	30,74	952,54
33,2	27,35	958,07	37,2	30,83	952,39
33,3	27,44	957,94	37,3	30,92	952,24
33,4	27,52	957,80	37,4	31,00	952,09
33,5	27,61	957,66	37,5	31,09	951,94
33,6	27,69	957,53	37,6	31,18	951,79
33,7	27,78	957,39	37,7	31,27	951,63
33,8	27,87	957,26	37,8	31,35	951,48
33,9	27,95	957,12	37,9	31,44	951,33
34,0	28,04	956,98	38,0	31,53	951,18
34,1	28,13	956,84	38,1	31,62	951,02
34,2	28,21	956,70	38,2	31,71	950,87
34,3	28,30	956,57	38,3	31,79	950,72

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
38,4	31,88	950,56	42,4	35,45	944,08
38,5	31,97	950,41	42,5	35,54	943,91
38,6	32,06	950,25	42,6	35,63	943,74
38,7	32,15	950,10	42,7	35,72	943,57
38,8	32,24	949,94	42,8	35,81	943,40
38,9	32,32	949,79	42,9	35,90	943,23
39,0	32,41	949,63	43,0	35,99	943,06
39,1	32,50	949,47	43,1	36,08	942,88
39,2	32,59	949,32	43,2	36,17	942,71
39,3	32,68	949,16	43,3	36,26	942,54
39,4	32,77	949,00	43,4	36,35	942,37
39,5	32,86	948,84	43,5	36,44	942,19
39,6	32,94	948,68	43,6	36,53	942,02
39,7	33,03	948,52	43,7	36,62	941,84
39,8	33,12	948,37	43,8	36,71	941,67
39,9	33,21	948,21	43,9	36,80	941,49
40,0	33,30	948,05	44,0	36,89	941,32
40,1	33,39	947,88	44,1	36,98	941,14
40,2	33,48	947,72	44,2	37,07	940,97
40,3	33,57	947,56	44,3	37,16	940,79
40,4	33,66	947,40	44,4	37,25	940,61
40,5	33,74	947,24	44,5	37,35	940,43
40,6	33,83	947,08	44,6	37,44	940,26
40,7	33,92	946,91	44,7	37,53	940,08
40,8	34,01	946,75	44,8	37,62	939,90
40,9	34,10	946,58	44,9	37,71	939,72
41,0	34,19	946,42	45,0	37,80	939,54
41,1	34,28	946,26	45,1	37,89	939,36
41,2	34,37	946,09	45,2	37,98	939,18
41,3	34,46	945,93	45,3	38,08	939,00
41,5	34,55	945,76	45,4	38,17	938,82
41,5	34,64	945,59	45,5	38,26	938,64
41,6	34,73	945,43	45,6	38,35	938,46
41,7	34,82	945,26	45,7	38,44	938,28
41,8	34,91	945,09	45,8	38,53	939,10
41,9	35,00	944,93	45,9	38,62	937,91
42,0	35,09	944,76	46,0	38,72	937,73
42,1	35,18	944,59	46,1	38,81	937,55
42,2	35,27	944,42	46,2	38,90	937,36
42,3	35,36	944,25	46,3	38,99	937,19

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
46,4	39,08	937,00	50,4	42,80	929,35
46,5	39,18	936,81	50,5	42,90	926,16
46,6	39,27	936,63	50,6	42,99	928,96
46,7	39,36	936,44	50,7	43,08	928,76
46,8	39,45	936,26	50,8	43,18	928,56
46,9	39,54	936,07	50,9	43,27	928,36
47,0	39,64	935,88	51,0	43,37	928,16
47,1	39,73	935,70	51,1	43,46	927,96
47,2	39,82	935,51	51,2	43,56	927,77
47,3	39,91	935,32	51,3	43,65	927,57
47,4	40,00	935,14	51,4	43,74	927,36
47,5	40,10	934,95	51,5	43,84	927,16
47,6	40,19	934,76	51,6	43,93	926,96
47,7	40,28	934,57	51,7	44,03	926,76
47,8	40,37	934,38	51,8	44,12	926,56
47,9	40,47	934,19	51,9	44,22	926,36
48,0	40,56	934,00	52,0	44,31	926,16
48,1	40,65	933,81	52,1	44,41	925,95
48,2	40,75	933,62	52,2	44,50	925,75
48,3	40,84	933,43	52,3	44,60	925,55
48,4	40,93	933,24	52,4	44,69	925,35
48,5	41,02	933,05	52,5	44,79	925,14
48,6	41,12	932,86	52,6	44,88	924,94
48,7	41,21	932,67	52,7	44,98	924,73
48,8	41,30	932,47	52,8	45,07	924,53
48,9	41,40	932,28	52,9	45,17	924,32
49,0	41,49	932,09	53,0	45,26	924,12
49,1	41,58	931,90	53,1	45,36	923,91
49,2	41,68	931,70	53,2	45,46	923,71
49,3	41,77	931,51	53,3	45,55	923,50
49,4	41,86	931,31	53,4	45,65	923,30
49,5	41,96	931,12	53,5	45,74	923,09
49,6	42,05	930,92	53,6	45,84	922,88
49,7	42,14	930,73	53,7	45,93	922,68
49,8	42,24	930,53	53,8	46,03	922,47
49,9	42,33	930,34	53,9	46,13	922,26
50,0	42,43	930,14	54,0	46,22	922,06
50,1	42,52	929,95	54,1	46,32	921,85
50,2	42,61	929,75	54,2	46,41	921,64
50,3	42,71	929,55	54,3	46,51	921,43

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
54,4	46,61	921,22	58,4	50,50	912,65
54,5	46,70	921,01	58,5	50,60	912,43
54,6	46,80	920,80	58,6	50,70	912,22
54,7	46,90	920,59	58,7	50,80	912,00
54,8	46,99	920,38	58,8	50,90	911,78
54,9	47,09	920,17	58,9	51,00	911,55
55,0	47,18	919,96	59,0	51,10	911,33
55,1	47,28	919,75	59,1	51,19	911,11
55,2	47,38	919,54	59,2	51,29	910,89
55,3	47,47	919,33	59,3	51,39	910,67
55,4	47,57	919,12	59,4	51,49	910,45
55,5	47,67	918,91	59,5	51,59	910,23
55,6	47,77	918,69	59,6	51,69	910,01
55,7	47,86	918,48	59,7	51,79	909,78
55,8	47,96	918,27	59,8	51,89	909,56
55,9	48,06	918,06	59,9	51,99	909,34
56,0	48,15	917,84	60,0	52,09	909,11
56,1	48,25	917,63	60,1	52,19	908,89
56,2	48,35	917,42	60,2	52,29	908,67
56,3	48,45	917,20	60,3	52,39	908,44
56,4	48,54	916,99	60,4	52,49	908,22
56,5	48,64	916,77	60,5	52,59	908,00
56,6	48,74	916,56	60,6	52,69	907,77
56,7	48,84	916,35	60,7	52,79	907,55
56,8	48,93	916,13	60,8	52,89	907,32
56,9	49,03	915,91	60,9	52,99	907,10
57,0	49,13	915,70	61,0	53,09	906,87
57,1	49,23	915,48	61,1	53,19	906,64
57,2	49,32	915,27	61,2	53,29	906,42
57,3	49,42	915,05	61,3	53,39	906,19
57,4	49,52	914,83	61,4	53,49	905,97
57,5	49,62	914,62	61,5	53,59	905,74
57,6	49,72	914,40	61,6	53,69	905,51
57,7	49,81	914,18	61,7	53,79	905,29
57,8	49,91	913,97	61,8	53,89	905,06
57,9	50,01	913,75	61,9	53,99	904,83
58,0	50,11	913,53	62,0	54,09	904,60
58,1	50,21	913,31	62,1	54,19	904,37
58,2	50,31	913,09	62,2	54,30	904,15
58,3	50,40	912,87	62,3	54,40	903,92

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
62,4	54,50	903,69	66,4	58,60	894,33
62,5	54,60	903,46	66,5	58,70	894,09
62,6	54,70	903,23	66,6	58,81	893,85
62,7	54,80	903,00	66,7	58,91	893,61
62,8	54,90	902,77	66,8	59,01	893,37
62,9	55,00	902,54	66,9	59,12	893,13
63,0	55,11	902,31	67,0	59,22	892,89
63,1	55,21	902,08	67,1	59,33	892,65
63,2	55,31	901,85	67,2	59,43	892,41
63,3	55,41	901,62	67,3	59,54	892,17
63,4	55,51	901,39	67,4	59,64	891,93
63,5	55,61	901,15	67,5	59,74	891,69
63,6	55,72	900,92	67,6	59,85	891,45
63,7	55,82	900,69	67,7	59,95	891,20
63,8	55,92	900,46	67,8	60,06	890,96
63,9	56,02	900,23	67,9	60,16	890,72
64,0	56,12	899,99	68,0	60,27	890,48
64,1	56,23	899,76	68,1	60,37	890,23
64,2	56,33	899,53	68,2	60,48	889,99
64,3	56,43	899,29	68,3	60,58	889,75
64,4	56,53	899,06	68,4	60,69	889,50
64,5	56,64	898,83	68,5	60,80	889,26
64,6	56,74	898,59	68,6	60,90	889,01
64,7	56,84	898,36	68,7	61,01	888,77
64,8	56,94	889,12	68,8	61,11	888,52
64,9	57,05	897,89	68,9	61,22	888,28
65,0	57,15	897,65	69,0	61,32	888,03
65,1	57,25	897,42	69,1	61,43	887,79
65,2	57,36	897,18	69,2	61,54	887,54
65,3	57,46	896,94	69,3	61,64	887,29
65,4	57,56	896,71	69,4	61,75	887,05
65,5	57,67	896,47	69,5	61,85	886,80
65,6	57,77	896,23	69,6	61,96	886,55
65,7	57,87	896,00	69,7	62,07	886,31
65,8	57,98	895,76	69,8	62,17	886,06
65,9	58,08	895,52	69,9	62,28	885,81
66,0	58,18	895,28	70,0	62,39	885,56
66,1	58,29	895,05	70,1	62,49	885,31
66,2	58,39	894,81	70,2	62,60	885,06
66,3	58,49	894,57	70,3	62,71	884,82

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
70,4	62,81	884,57	74,4	67,16	874,36
70,5	62,92	884,32	74,5	67,27	874,10
70,6	63,03	884,07	74,6	67,38	873,84
70,7	63,13	883,82	74,7	67,49	873,58
70,8	63,24	883,57	74,8	67,60	873,32
70,9	63,35	883,32	74,9	67,71	873,06
71,0	63,46	883,06	75,0	67,82	872,79
71,1	63,56	882,81	75,1	67,93	872,53
71,2	63,67	882,56	75,2	68,04	872,27
71,3	63,78	882,31	75,3	68,15	872,00
71,4	63,89	882,06	75,4	68,26	871,74
71,5	63,99	881,81	75,5	68,38	871,48
71,6	64,10	881,55	75,6	68,49	871,21
71,7	64,21	881,30	75,7	68,60	870,95
71,8	64,32	881,05	75,8	68,71	870,68
71,9	64,43	880,79	75,9	68,82	870,42
72,0	64,53	880,54	76,0	68,93	870,15
72,1	64,64	880,29	76,1	69,04	869,89
72,2	64,75	880,03	76,2	69,16	869,62
72,3	64,86	879,78	76,3	69,27	869,35
72,4	64,97	879,52	76,4	69,38	869,09
72,5	65,08	879,27	76,5	69,49	868,82
72,6	65,19	879,01	76,6	69,61	868,55
72,7	65,29	878,75	76,7	69,72	868,28
72,8	65,40	878,50	76,8	69,83	868,02
72,9	65,51	878,24	76,9	69,94	867,75
73,0	65,62	877,99	77,0	70,06	867,48
73,1	65,73	877,73	77,1	70,17	867,21
73,2	65,84	877,47	77,2	70,28	866,94
73,3	65,95	877,21	77,3	70,39	866,67
73,4	66,06	876,96	77,4	70,51	866,40
73,5	66,17	876,70	77,5	70,62	866,13
73,6	66,28	876,44	77,6	70,73	865,86
73,7	66,39	876,18	77,7	70,85	865,59
73,8	66,50	875,92	77,8	70,96	865,32
73,9	66,61	876,66	77,9	71,07	865,05
74,0	66,72	875,40	78,0	71,19	864,78
74,1	66,83	875,14	78,1	71,30	864,50
74,2	66,94	874,88	78,2	71,41	864,23
74,3	67,05	874,62	78,3	71,53	863,96

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
78,4	71,64	863,69	82,4	76,29	852,48
78,5	71,76	863,41	82,5	76,41	852,19
78,6	71,87	863,14	82,6	76,52	851,90
78,7	71,98	862,86	82,7	76,64	851,61
78,8	72,10	862,59	82,8	76,76	851,32
78,9	72,21	862,31	82,9	76,88	851,03
79,0	72,33	862,04	83,0	77,0	850,74
79,1	72,44	861,76	83,1	77,12	850,45
79,2	72,56	861,49	83,2	77,24	850,16
79,3	72,67	861,21	83,3	77,36	849,87
79,4	72,79	860,94	83,4	77,48	849,58
79,5	72,90	860,66	83,5	77,60	849,29
79,6	73,02	860,38	83,6	77,72	848,99
79,7	73,13	860,10	83,7	77,84	848,70
79,8	73,25	859,83	83,8	77,96	848,41
79,9	73,36	858,55	83,9	78,08	848,11
80,0	73,48	859,27	84,0	78,20	848,82
80,1	73,60	858,99	84,1	78,32	847,53
80,2	73,71	858,71	84,2	78,44	847,23
80,3	73,83	858,43	84,3	78,56	846,93
80,4	73,94	858,15	84,4	78,68	846,64
80,5	74,06	857,87	84,5	78,80	846,34
80,6	74,18	857,59	84,6	78,92	846,05
80,7	74,29	857,31	84,7	79,4	845,75
80,8	74,41	857,03	84,8	79,16	845,45
80,9	74,53	856,75	84,9	79,28	845,15
81,0	74,64	856,46	85,0	79,40	844,85
81,1	74,76	856,18	85,1	79,53	844,55
81,2	74,88	855,90	85,2	79,65	844,25
81,3	74,99	855,62	85,3	79,77	843,95
81,4	75,11	855,33	85,4	79,89	843,65
81,5	75,23	855,05	85,5	80,01	843,35
81,6	75,34	854,76	85,6	80,14	843,05
81,7	75,46	854,48	85,7	80,26	842,75
81,8	75,58	854,19	85,8	80,38	842,44
81,9	75,70	853,91	85,9	80,50	842,14
82,0	75,82	853,62	86,0	80,63	841,84
82,1	75,93	853,34	86,1	80,75	841,53
82,2	76,05	853,05	86,2	80,87	841,23
82,3	76,17	852,76	86,3	81,00	840,92

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
86,4	81,12	840,62	90,4	86,18	827,85
86,5	81,24	840,31	90,5	86,31	827,52
86,6	81,37	840,00	90,6	86,44	827,18
86,7	81,49	839,70	90,7	86,57	826,85
86,8	81,61	839,39	90,8	86,71	826,51
86,9	81,74	839,08	90,9	86,84	826,17
87,0	81,86	838,77	91,0	86,97	825,83
87,1	81,99	838,46	91,1	87,10	825,49
87,2	82,11	838,15	91,2	87,23	825,15
87,3	82,24	837,84	91,3	87,36	824,81
87,4	82,36	837,52	91,4	87,49	824,47
87,5	82,49	837,21	91,5	87,63	824,13
87,6	82,61	836,90	91,6	87,76	823,78
87,7	82,74	836,59	91,7	87,89	823,44
87,8	82,86	836,27	91,8	88,02	823,09
87,9	82,99	835,96	91,9	88,16	822,74
88,0	83,11	835,64	92,0	88,29	822,39
88,1	83,24	835,32	92,1	88,42	822,04
88,2	83,37	835,01	92,2	88,56	821,69
88,3	83,49	834,69	92,3	88,69	821,34
88,4	83,62	834,37	92,4	88,83	820,99
88,5	83,74	834,05	92,5	88,96	820,63
88,6	83,87	833,73	92,6	89,10	820,28
88,7	84,00	833,41	92,7	89,23	819,92
88,8	84,13	833,09	92,8	89,37	819,57
88,9	84,25	832,77	92,9	89,50	819,21
89,0	84,38	832,45	93,0	89,64	818,85
89,1	84,51	832,12	93,1	89,77	818,49
89,2	84,64	831,80	93,2	89,91	818,12
89,3	84,76	831,48	93,3	90,05	817,76
89,4	84,89	831,15	93,4	90,18	817,40
89,5	85,02	830,82	93,5	90,32	817,03
89,6	85,15	830,50	93,6	90,46	816,66
89,7	85,28	830,17	93,7	90,56	816,30
89,8	85,41	829,84	93,8	90,73	815,93
89,9	85,54	829,51	93,9	90,87	815,55
90,0	85,66	829,18	94,0	91,01	815,18
90,1	85,79	828,85	94,1	91,15	814,81
90,2	85,92	828,52	94,2	91,29	814,43
90,3	86,05	828,19	94,3	91,43	814,06

Продолжение таблицы 1

по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)	по объему в % при 20°C	по массе	плотность ρ_{20} (кг/м ³)
94,4	91,56	813,68	97,2	95,60	802,42
94,5	91,70	813,30	97,3	95,75	801,99
94,6	91,84	812,92	97,4	95,90	801,55
94,7	91,98	812,54	97,5	96,05	801,12
94,8	92,13	812,15	97,6	96,21	800,68
94,9	92,27	811,77	97,7	96,36	800,24
95,0	92,41	811,38	97,8	96,51	799,80
95,1	92,55	810,99	97,9	96,66	799,35
95,2	92,69	810,60	98,0	96,81	798,90
95,3	92,83	810,21	98,1	96,97	798,45
95,4	92,98	809,82	98,2	97,12	798,00
95,5	93,12	809,42	98,3	97,28	797,54
95,6	93,26	809,02	98,4	97,43	797,08
95,7	93,41	808,63	98,5	97,59	796,62
95,8	93,55	808,23	98,6	97,74	796,15
95,9	93,69	807,82	98,7	90,90	795,68
96,0	93,84	807,42	98,8	98,06	795,21
96,1	93,98	807,01	98,9	98,22	794,73
96,2	94,13	806,61	99,0	98,38	794,25
96,3	94,27	806,20	99,1	98,53	793,77
96,4	94,42	805,78	99,2	98,69	793,28
96,5	94,57	805,37	99,3	98,86	792,79
96,6	94,71	804,96	99,4	99,02	792,30
96,7	94,86	804,54	99,5	99,18	791,80
96,8	95,01	804,12	99,6	99,34	791,29
96,9	95,16	803,70	99,7	99,50	790,79
97,0	95,31	803,27	99,8	99,67	790,28
97,1	95,45	802,85	99,9	99,83	789,76
			100,0	100,0	789,24

**Плотность водно-спиртового раствора в зависимости от температуры
и относительного содержания спирта (по объему) при
температуре 20 °С**

Таблица 2

Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Темпе- ратура, °С
	100	99	98	97	96	95	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+30	0,78081	0,77570	0,79026	0,79456	0,79866	0,80260	+30
29	166	657	144	545	954	348	29
28	250	742	202	633	0,80043	437	28
27	333	828	289	721	132	526	27
26	416	916	376	810	222	616	26
25	500	0,79000	463	898	310	705	25
24	585	087	550	985	397	793	24
23	670	173	637	0,80072	485	881	23
22	756	259	724	159	573	969	22
21	842	345	810	246	660	0,81057	21
20	927	431	897	334	784	144	20
19	0,79014	518	983	420	834	220	19
18	100	604	0,80069	506	920	316	18
17	185	689	155	592	0,81007	403	17
16	271	755	241	679	094	490	16
15	356	816	327	766	181	578	15
14	440	946	413	852	267	664	14
13	525	0,80032	499	939	354	741	13
12	610	119	586	0,81025	441	837	12
11	695	204	671	111	527	923	11
10	779	288	757	197	613	0,82009	10
9	864	373	842	282	698	0,94	9
8	948	458	927	367	783	179	8
7	0,80032	0,80543	0,81012	0,81452	0,81868	0,82264	7
6	0,80116	0,80628	0,81097	0,81537	0,81953	0,82349	6
5	200	711	181	621	0,82037	433	5
4	285	796	264	704	120	516	4
3	369	880	347	787	203	598	3
2	454	964	430	870	286	681	2
1	539	0,81047	513	953	368	763	1
0	623	130	596	0,82035	450	845	0
-1	0,8071	0,8121	0,8168	0,8212	0,8253	0,8293	-1
2	79	30	76	20	61	0,8301	2
3	88	38	84	28	70	09	3
4	96	46	93	37	78	17	4
5	0,8105	55	0,8201	45	86	25	5
6	13	63	10	53	94	34	6
7	22	72	18	62	0,8303	42	7
8	30	80	26	70	11	50	8
9	39	89	35	78	19	58	9
10	47	97	43	86	27	67	10
11	55	0,8205	51	95	36	75	11
12	63	13	60	0,8303	44	83	12

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	100	99	98	97	96	95	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
-13	71	21	68	11	53	92	-13
14	79	30	76	20	61	0,8400	14
15	88	38	84	28	69	09	15
16	96	46	93	36	78	17	16
17	0,8204	54	0,8301	45	86	25	17
18	12	62	09	53	94	33	18
19	20	70	17	61	0,8402	42	19
20	28	79	25	69	11	50	20
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,79763	0,80126	0,80479	0,80821	0,81155	0,81481	+40
39	856	220	572	915	248	575	39
38	945	310	663	0,81006	339	666	38
37	0,80033	398	751	094	428	755	37
36	120	485	838	182	516	843	36
35	206	571	924	268	603	930	35
34	292	657	0,81010	354	689	0,82017	34
33	387	743	096	440	775	103	33
32	463	829	183	527	862	190	32
31	550	916	270	614	950	278	31
30	0,80638	0,81004	0,81359	702	0,82038	367	30
29	727	094	448	792	128	456	29
28	817	184	538	888	218	546	28
27	907	274	628	972	308	646	27
26	997	364	718	0,82062	398	726	26
25	0,81087	453	807	151	487	815	25
24	175	541	896	239	575	903	24
23	263	630	984	327	663	991	23
22	351	718	0,82072	415	751	0,83079	22
21	439	805	160	503	839	167	21
20	526	893	247	590	926	254	20
19	612	979	334	676	0,83012	340	19
18	698	0,82062	420	763	099	426	18
17	784	151	506	849	185	512	17
16	871	238	593	937	273	599	16
15	959	325	680	0,83024	360	686	15
14	0,82046	413	767	111	447	774	14
13	133	499	854	198	534	860	13
12	219	586	940	284	620	946	12
11	305	672	0,83026	370	706	0,84032	11
10	0,82391	0,82758	0,83112	0,83456	0,83791	0,84117	10
9	476	843	197	541	876	202	9
8	561	928	282	626	961	286	8
7	646	0,83013	367	0,83711	0,84045	370	7
6	731	0,98	452	795	129	454	6

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+5	815	181	536	879	213	538	+5
4	897	264	618	961	295	620	4
3	980	346	700	0,84043	377	702	3
2	0,83062	428	782	125	459	784	2
1	144	510	863	206	540	865	1
0	226	529	944	287	621	947	0
-1	0,8330	0,8367	0,8402	0,8436	0,8470	0,8502	-1
2	38	75	10	44	78	11	2
3	47	83	19	53	86	20	3
4	55	91	28	61	94	28	4
5	63	0,8400	36	69	0,8502	0,8536	5
6	71	08	44	77	10	44	6
7	80	16	52	85	18	52	7
8	88	24	60	93	27	60	8
9	96	32	68	0,8502	36	68	9
10	0,8404	40	76	0,8510	0,8544	76	10
11	12	49	84	18	52	84	11
12	21	57	92	26	60	92	12
13	29	66	0,8501	35	68	0,8600	13
14	38	74	10	44	77	09	14
15	46	83	18	52	86	18	15
16	55	91	26	60	94	26	16
17	63	99	34	68	0,8602	34	17
18	71	0,8507	42	76	10	42	18
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	88	87	86	85	84	83	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,81801	0,82115	0,82425	0,82731	0,83033	0,83328	+40
39	894	208	518	825	127	422	39
38	985	298	609	916	218	513	38
37	0,82074	388	697	0,83005	307	602	37
36	163	476	787	0,94	395	690	36
35	250	564	874	180	482	777	35
34	337	652	961	267	569	863	34
33	425	740	0,83049	354	654	949	33
32	512	827	136	440	740	0,84035	32
31	600	915	224	527	827	122	31
30	689	0,83004	312	616	915	209	30
29	778	0,93	401	705	0,84004	297	29
28	868	182	490	794	0,93	386	28
27	957	271	579	883	181	473	27
26	0,83046	360	668	971	268	560	26
25	135	449	757	0,84059	355	647	25
24	223	537	845	147	443	735	24
23	311	625	932	234	530	823	23
22	399	713	0,84020	321	617	909	22

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							Температура, °С	
	88	87	86	85	84	83			
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл								
+21	487	800	107	408	704	996	+21		
20	574	887	194	495	791	0,85082	20		
19	660	973	280	582	878	169	19		
18	746	0,84059	366	668	964	255	18		
17	832	145	452	754	0,85050	341	17		
16	919	232	539	840	136	427	16		
15	0,84006	319	625	926	222	513	15		
14	093	405	711	0,85012	308	598	14		
13	179	491	797	098	394	683	13		
12	0,84265	0,84577	0,84883	0,85183	0,85470	0,85769	12		
11	351	663	968	268	564	853	11		
9	521	833	138	438	733	0,86023	9		
8	605	917	222	522	817	107	8		
7	0,84689	0,85001	0,85306	0,85606	0,85901	0,86189	7		
6	773	085	390	689	984	272	6		
5	857	169	473	772	0,86067	355	5		
4	939	251	555	854	149	437	4		
3	0,85021	333	637	936	231	519	3		
2	102	414	718	0,86017	312	600	2		
1	183	495	799	098	393	681	1		
0	264	574	880	179	474	762	0		
-1	0,8535	0,8566	0,8596	0,8626	0,8656	0,8685	-1		
2	43	74	0,8604	34	64	93	2		
3	51	82	12	42	72	0,8701	3		
4	59	90	21	50	80	09	4		
5	0,8567	98	29	58	88	17	5		
6	75	0,0606	37	66	95	24	6		
7	83	14	44	74	0,8703	32	7		
8	91	22	52	82	11	40	8		
9	99	30	60	90	19	48	9		
10	0,8607	38	68	98	27	56	10		
11	16	46	76	0,8706	35	64	11		
12	24	55	85	15	44	73	12		
13	32	63	93	23	52	81	13		
14	41	72	0,8702	31	60	89	14		
15	49	80	10	39	68	97	15		
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							Температура, °С	
	82	81	80	79	77	76	75		74
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл								
+40	0,83618	0,83905	0,84187	0,84465	0,85013	0,85283	0,85550	0,85814	+40
39	712	997	278	556	103	371	637	902	39
38	803	0,84008	368	646	192	460	726	990	38

Продолжение таблицы 2

37	892	177	458	735	281	549	814	0,86078	37
36	980	265	546	823	369	637	902	166	36
35	0,84066	352	633	911	457	725	991	254	35
34	153	439	720	998	545	813	0,86079	342	34
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)								Температура, °С
	82	81	80	79	77	76	75	74	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл								
+33	239	525	807	0,85085	633	901	167	430	+33
32	325	612	893	172	720	988	254	517	32
31	412	698	980	259	806	0,86075	341	604	31
30	499	785	0,85067	345	892	160	427	690	30
29	587	873	154	432	978	246	512	775	29
28	675	960	241	519	0,86064	332	598	860	28
27	762	0,85047	328	606	150	418	683	945	27
26	849	133	414	692	236	504	769	0,87030	26
25	936	220	500	778	322	589	853	114	25
24	0,85023	307	587	864	408	675	939	200	24
23	110	394	0,85674	0,85950	493	760	0,87024	285	23
22	197	481	760	0,86036	576	845	108	369	22
21	283	567	846	122	665	930	196	454	21
20	369	653	932	207	750	0,87015	277	538	20
19	456	739	0,86018	293	834	099	361	622	19
+18	542	825	103	378	919	183	445	706	+18
17	627	910	188	463	0,87004	268	530	791	17
16	713	996	274	549	039	353	615	876	16
15	0,85799	0,86082	0,86359	634	174	438	700	599	15
14	884	167	444	719	259	523	785	0,88044	14
13	969	251	529	804	343	607	869	128	13
12	0,86054	336	614	889	427	691	952	211	12

Продолжение таблицы 2

11	0,86138	0,86420	0,86698	0,86973	0,87511	0,87775	0,88036	0,88294	11
10	223	504	782	0,87057	595	858	119	377	10
9	307	588	866	141	678	941	202	460	9
8	391	672	950	224	761	0,88024	285	543	8
7	474	755	0,87033	307	844	107	367	625	7
6	557	838	116	390	926	189	449	707	6
5	640	921	199	473	0,88009	271	531	789	5
4	722	0,87003	281	554	090	352	612	870	4
3	804	085	362	635	171	433	693	950	3
2	885	166	443	716	252	514	774	0,89031	2
1	966	247	524	797	333	595	855	112	1
0	0,87047	328	605	877	413	675	935	192	0
-1	0,8713	0,8714	0,8768	0,8796	0,8849	0,8875	0,8901	0,8927	-1
2	21	49	76	0,8804	57	83	09	35	2
3	29	57	84	12	65	91	17	43	3
4	37	65	92	20	73	99	25	51	4
5	45	73	0,8800	27	81	0,8907	33	59	5
6	53	81	08	35	89	15	414	66	6
7	60	88	16	43	97	23	49	74	7
8	68	96	24	51	0,8904	30	56	82	8
9	76	0,8804	32	59	12	38	64	90	9
10	84	12	40	67	20	46	72	98	10
11	92	20	48	75	28	54	80	0,9005	11
12	0,8801	28	56	83	36	62	88	13	12

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)								Температура, °С
	82	81	80	79	77	76	75	74	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл								
-13	09	36	64	91	44	70	95	21	-13
14	17	44	72	99	51	77	0,9003	28	14
15	25	52	0,8879	0,8906	59	85	11	36	15
16	33	60	87	14	67	93	18	44	16
17	41	68	95	22	75	0,9001	26	51	17
18	49	76	0,8903	30	82	08	34	59	18
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С		
	72	71	70	69	68	67			
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл								
+40	0,86336	0,86593	0,86848	0,87100	0,87350	0,87598	+40		
39	423	679	934	188	437	684	39		
38	510	766	0,87020	275	524	771	38		
37	597	853	107	362	611	857	37		
36	685	941	194	448	697	943	36		
35	773	0,87028	282	534	783	0,88029	35		
34	861	116	369	620	868	114	34		
33	948	203	456	706	954	199	33		
32	0,87035	290	542	791	0,88039	284	32		
31	122	376	628	876	125	369	31		
30	208	462	714	962	210	454	30		
29	293	547	799	0,88048	295	539	29		
28	378	631	883	132	378	622	28		
27	462	715	966	215	461	705	27		
26	545	798	0,88049	298	544	787	26		
25	629	882	132	381	827	870	25		
24	714	967	217	465	711	954	24		
23	798	0,88051	300	548	794	0,89037	23		
22	882	135	384	632	877	120	22		
21	967	219	468	716	961	204	21		
20	0,88051	302	551	799	0,89045	286	20		
19	135	386	635	882	127	386	19		
18	219	470	719	965	210	452	18		
17	303	554	0,88803	0,89049	239	534	17		
16	386	637	886	132	376	617	16		
15	470	721	969	215	459	700	15		
14	553	804	0,89052	298	541	782	14		
13	637	887	135	381	624	864	13		
12	720	970	217	463	706	946	12		
11	0,88803	0,89053	0,89300	0,89545	0,89788	0,90038	11		
10	886	135	382	627	869	109	10		
9	968	217	464	709	951	190	9		
8	0,89050	299	546	790	0,90032	271	8		
7	0,89132	0,89381	0,89628	0,89871	0,90113	0,90352	7		
6	213	462	709	952	194	433	6		
5	295	544	790	0,90033	275	512	5		
4	376	625	870	113	355	592	4		

Продолжение таблицы 2

Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	72	71	70	69	68	67		
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+3	456	705	950	193	435	672		
2	536	785	0,90030	273	515	753		
1	616	865	110	353	594	832		
0	696	945	190	433	673	911		
-1	0,8977	0,9002	0,9027	0,9051	0,9075	0,9099		
2	85	10	34	59	83	0,9106		
3	93	18	42	67	90	14		
4	0,900001	26	50	74	98	22		
5	09	34	58	82	0,9106	30		
6	17	41	66	90	14	37		
7	24	49	73	97	21	45		
8	32	57	81	0,9105	29	53		
9	40	65	89	13	37	61		
10	48	72	97	21	45	68		
11	55	80	0,9104	28	52	76		
Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	62	61	59	58	57	56	55	54
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+40	0,88799	0,89265	0,89495	0,89724	0,89949	0,90169	0,90389	0,90606
39	885	119	581	810	0,90032	253	472	689
38	971	204	666	895	117	336	555	771
37	0,89056	289	751	979	200	419	637	853
36	141	374	835	0,90063	248	502	719	935
35	225	458	919	146	336	584	801	0,91016
34	310	542	0,90002	229	449	666	883	097
33	393	626	084	311	531	748	964	178
32	477	709	167	392	612	830	0,91045	259
31	560	792	248	473	693	911	126	340
30	644	875	329	552	773	992	207	421
29	726	957	409	632	853	0,91072	288	501
28	808	0,90039	491	714	933	152	368	581
27	891	122	573	795	0,91014	232	447	659
26	973	204	655	876	095	312	526	738
25	0,90055	285	736	957	176	392	606	817
24	137	367	817	0,91038	257	472	686	897
23	219	448	898	119	337	552	766	976
22	300	529	979	199	417	632	845	0,92055
21	382	610	0,91059	279	497	711	924	133
20	463	691	138	358	576	790	0,92003	212
19	545	772	219	438	656	870	082	291
18	626	853	300	519	736	950	161	368
17	707	933	379	598	815	0,92029	240	447
16	788	0,91014	460	678	894	108	318	525
15	0,90868	0,91094	0,91539	0,91757	0,91973	0,92186	0,92397	0,92604
14	950	175	619	837	0,92053	266	475	628
13	0,91031	256	699	916	916	131	344	553

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	62	61	59	58	57	56	55	54
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+12	112	336	779	210	422	630	836	630
11	192	416	858	0,92074	288	500	708	913
10	272	496	937	153	366	577	785	989
9	352	572	0,92016	232	445	655	826	0,93065
8	432	656	094	309	521	731	938	141
7	511	735	173	387	599	807	0,83013	216
6	591	814	250	464	676	983	089	291
5	670	893	328	542	752	959	164	366
4	747	970	404	618	828	0,93035	238	439
3	825	0,92047	480	694	904	110	313	512
2	902	124	556	769	978	184	387	586
1	979	201	632	844	0,93053	258	460	658
0	0,92056	277	708	919	127	332	533	730
-1	0,9213	0,9235	0,9278	0,9299	0,9320	0,9340	0,9360	0,9380
2	21	43	85	0,9306	27	48	68	87
3	28	50	93	13	35	55	75	94
4	36	57	0,93000	21	42	62	82	0,9402
5	43	65	08	29	49	70	90	09
6	51	72	15	36	57	77	97	16
7	59	80	23	44	64	84	0,9404	24
8	66	87	30	51	71	91	11	30
9	74	95	38	58	79	99	18	37
10	81	0,9302	45	66	86	0,9406	25	44
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	49	48	47	46	42	41	40	39
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+40	0,91662	0,91866	0,92068	0,92268	0,93034	0,93128	0,93400	0,93578
39	744	947	149	348	112	295	476	654
38	824	0,92028	228	427	188	371	551	728
37	904	107	307	505	263	446	626	802
36	984	186	386	582	338	520	699	874
35	0,92062	264	463	659	412	594	772	946
34	140	342	540	735	486	667	844	0,94017
33	218	419	616	811	559	739	915	087
32	296	495	692	886	632	810	986	157
31	873	571	767	961	704	882	0,94056	226
30	449	647	842	0,93035	775	951	123	293
29	526	723	917	110	846	0,94021	192	361
28	603	799	993	184	917	091	262	430
27	678	874	0,93068	258	288	161	332	498
26	754	950	142	332	0,94059	321	400	565
25	931	0,93025	217	406	130	301	469	633
24	908	102	292	480	201	371	537	700
23	984	178	368	555	271	440	605	707
22	0,93061	253	443	629	340	508	673	833
21	137	329	577	702	0,94410	576	739	899

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	49	48	47	46	42	41	40	39
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+20	213	404	591	775	479	644	806	964
19	290	480	666	849	547	711	872	0,9530
18	366	556	741	922	615	778	937	094
17	441	630	815	995	683	845	0,95003	159
16	516	704	888	0,94068	750	911	068	222
15	590	777	960	140	819	978	134	286
14	665	851	0,94033	211	886	0,95045	199	350
13	0,93739	0,93923	0,94105	0,94283	0,94953	0,95111	0,95264	0,95413
12	812	996	176	354	0,95020	176	327	475
11	884	0,94068	248	424	086	240	390	536
10	957	140	319	494	151	304	453	598
9	0,94028	210	388	563	216	368	515	660
8	100	281	458	632	280	431	578	719
7	171	354	528	700	344	493	639	779
6	242	241	596	768	407	555	699	838
5	312	490	665	835	469	617	759	898
4	382	559	732	901	531	677	818	956
3	450	626	799	967	592	736	877	0,96014
2	519	694	805	0,95031	651	795	935	071
1	587	762	932	097	711	854	992	127
0	656	829	997	162	770	912	0,96050	183
-1	0,9472	0,9489	0,9506	0,9523	0,9582	0,9597	0,9611	0,9628
2	79	96	13	29	89	0,9603	16	29
3	86	0,9503	19	35	95	08	22	35
4	92	09	26	42	0,9601	14	28	40
5	99	16	32	48	07	20	33	46
6	0,9506	23	39	55	13	26	39	51
7	13	29	45	61	18	31	44	56
8	19	36	52	67	24	37	50	62
9	26	42	58	74	30	43	55	67
10	33	49	65	80	36	48	61	73
11	40	56	71	86	42	54	66	78
12	46	62	78	93	48	60	72	83
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)							
	37	36	35	34	33	32		
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл							
+40	0,93928	0,94098	0,94265	0,94430	0,94591	0,94750		
39	0,94001	170	336	499	659	817		
38	073	241	406	568	727	883		
37	144	311	475	636	794	948		
36	215	381	544	703	860	0,95013		
35	284	449	0,94611	0,94770	925	077		
34	353	517	678	835	990	141		
33	422	584	744	901	0,9554	204		
32	489	651	810	964	117	266		
31	556	717	875	0,95029	180	328		

Продолжение таблицы 2

Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	37	36	35	34	33	32	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+30	623	782	939	091	241	388	+30
29	688	847	0,95002	155	304	449	29
28	755	912	066	218	365	508	28
27	820	977	130	280	426	569	27
26	886	0,95042	193	342	487	628	26
25	951	105	256	403	547	688	25
24	0,95017	169	318	464	607	745	24
23	081	232	380	525	666	803	23
22	145	294	441	584	724	859	22
21	208	357	502	644	782	916	21
20	271	419	563	704	839	972	20
19	335	482	625	763	897	0,96027	19
18	397	543	685	822	954	082	18
17	460	604	743	879	0,96009	136	17
16	520	662	801	935	064	189	16
15	580	721	858	990	118	242	15
14	640	780	915	0,96045	171	293	14
13	700	838	972	100	225	344	13
12	759	896	0,96028	154	277	396	12
11	818	953	083	209	329	446	11
10	876	0,96010	138	262	382	497	10
9	935	066	193	315	434	546	9
Температура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Температура, °С
	28	27	26	25	24	23	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,95361	0,95508	0,95652	0,95794	0,95934	0,96072	+40
39	422	567	710	851	989	126	39
38	482	626	768	907	0,96044	176	38
37	542	685	826	963	098	232	37
36	602	743	882	0,96018	152	285	36
35	660	800	938	073	206	337	35
34	718	857	994	127	258	389	34
33	776	913	0,96048	180	311	440	33
32	833	969	102	233	362	490	32
31	889	0,96024	156	285	413	540	31
30	943	077	208	337	464	590	30
29	099	131	260	388	514	639	29
28	0,96054	184	311	438	563	687	28
27	108	236	363	487	611	733	27
26	161	288	413	536	658	779	26
25	214	339	463	585	705	823	25
24	265	390	511	631	750	867	24
23	316	439	559	678	795	911	23
22	367	488	607	724	839	953	22
21	417	536	653	769	883	995	21
20	466	583	699	812	925	0,97036	20

Продолжение таблицы 2

Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Темпе- ратура, °С
	28	27	26	25	24	23	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+19	513	629	743	855	966	075	+19
18	561	675	787	897	0,97006	113	18
17	608	720	831	939	046	152	17
16	655	766	874	980	085	190	16
15	701	810	916	0,97021	125	227	15
14	746	853	957	060	162	263	14
13	789	894	997	098	198	297	13
12	833	935	0,97036	136	234	331	12
11	876	976	075	172	268	363	11
10	918	0,97016	151	209	303	395	10
9	958	056	187	244	336	427	9
Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						Темпе- ратура, °С
	10	9	8	7	6	5	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,97801	0,97936	0,98072	0,98210	0,98348	0,98489	+40
39	843	977	113	250	388	528	39
38	884	0,98017	152	289	427	566	38
37	924	057	191	327	464	604	37
36	963	095	229	364	502	640	36
35	0,98002	133	266	401	538	676	35
34	040	170	303	437	573	711	34
33	077	207	339	472	608	746	33
32	113	243	374	507	642	779	32
31	149	278	408	540	675	812	31
30	185	315	444	574	706	842	30
29	220	348	476	606	738	874	29
28	252	379	507	637	769	904	28
27	284	410	537	666	798	933	27
26	314	432	566	694	826	960	26
25	343	467	594	722	853	987	25
24	371	495	621	749	879	0,99013	24
23	398	522	647	775	905	038	23
22	426	548	673	800	929	062	22
21	451	572	696	822	951	084	21
20	476	596	719	845	973	106	20
19	500	620	741	866	994	127	19
18	523	641	763	886	0,99014	146	18
17	544	663	784	906	033	164	17
16	564	682	802	924	050	181	16
15	582	699	818	940	067	198	15

Относительное содержание спирта (по объему) в зависимости от показания стеклянного спиртометра и температуры раствора

Таблица 3

Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %									Температура, °С
	96,5	96,0	95,5	95,0	94,5	94,0	93,5	93,0	92,5	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)									
+35	93,16	92,58	92,02	91,45	90,88	90,32	89,76	89,20	88,65	+35
34	93,39	92,82	92,26	91,96	91,13	90,57	90,02	89,02	88,92	34
33	93,62	93,06	92,50	91,94	91,38	90,82	90,27	89,72	89,18	33
32	93,84	93,29	92,73	92,18	91,62	91,07	90,52	89,98	89,44	32
31	94,07	93,52	92,97	92,42	91,87	91,32	90,78	90,23	89,70	31
30	94,31	93,76	93,21	92,66	92,12	91,57	91,03	90,49	89,96	30
29	94,54	93,99	93,45	92,91	92,37	91,83	91,29	90,75	90,22	29
28	94,76	94,22	93,69	93,15	92,62	92,08	91,55	91,01	90,49	28
27	94,99	94,45	93,92	93,39	92,86	92,33	91,80	91,27	90,75	27
26	95,22	94,68	94,16	93,63	93,10	92,58	92,05	91,53	91,00	26
25	95,44	94,91	94,39	93,87	93,35	92,82	92,30	91,78	91,25	25
24	95,65	95,13	94,62	94,10	93,58	93,06	92,55	92,03	91,51	24
23	95,86	95,35	94,82	94,33	93,81	93,30	92,79	92,27	91,76	23
22	96,08	95,57	95,06	94,55	94,04	93,53	93,02	92,52	92,01	22
21	96,29	95,79	95,28	94,78	94,27	93,77	93,26	92,76	92,26	21
20	96,50	96,00	95,50	95,00	94,50	94,00	93,50	93,00	92,50	20
19	96,70	96,20	95,71	95,21	94,72	94,22	93,73	93,23	92,73	19
18	96,89	96,41	95,92	95,42	94,93	94,44	93,95	93,46	92,97	18
17	97,09	96,61	96,12	95,64	95,15	94,66	94,17	93,69	93,20	17
16	97,29	96,82	96,33	95,85	95,37	94,88	94,40	93,92	93,43	16
15	97,49	97,02	96,54	96,06	95,58	95,10	94,62	94,15	93,66	15
14	97,68	97,21	96,74	96,27	95,79	95,32	94,84	94,37	93,89	14
13	97,86	97,40	96,94	96,47	96,00	95,53	95,06	94,59	94,12	13
12	98,05	97,60	97,14	96,68	96,21	95,74	95,28	94,81	94,35	12
11	98,24	97,79	97,33	96,88	96,42	95,96	95,49	95,03	94,57	11
Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %									Температура, °С
	90,5	90,0	89,5	89,0	88,5	88,0	87,5	87,0		
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)									
+35	86,47	85,93	85,39	84,86	84,32	83,79	83,26	82,72	+35	
34	86,75	86,21	85,67	85,14	84,60	84,07	83,54	83,01	34	
33	87,02	86,48	85,95	85,41	84,88	84,35	83,83	83,30	33	
32	87,29	86,76	86,22	85,69	85,16	84,63	84,11	83,58	32	
31	87,57	87,04	86,50	85,97	86,45	84,92	84,39	83,87	31	
30	87,84	87,31	86,78	86,25	85,73	85,20	84,68	84,16	30	
29	88,11	87,59	87,06	86,54	86,01	85,41	84,97	84,45	29	
28	88,39	87,87	87,34	86,82	86,30	85,78	85,26	84,74	28	
27	88,66	88,14	87,62	87,10	86,58	86,06	85,55	85,03	27	
26	88,93	88,41	87,89	87,38	96,86	86,34	85,83	85,32	26	
25	89,20	88,68	88,17	87,65	87,14	86,63	86,12	85,60	25	
24	89,47	88,95	88,44	87,93	87,42	86,91	86,40	85,89	24	
23	89,73	89,22	88,71	88,20	87,69	87,18	86,67	86,17	23	
22	89,98	89,48	88,94	88,47	87,96	87,46	86,95	86,45	22	
21	90,24	89,74	89,24	88,73	88,23	87,73	87,23	86,72	21	
20	90,50	90,00	89,50	89,00	88,50	88,00	87,50	87,00	20	

Продолжение таблицы 3

Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %								Температура, °С
	90,5	90,0	89,5	89,0	88,5	88,0	87,5	87,0	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)								
+19	90,75	90,25	89,75	89,26	88,76	88,26	87,76	87,27	+19
18	90,98	90,50	90,00	89,51	89,02	88,52	88,03	87,54	18
17	91,24	90,75	90,26	89,77	89,28	88,79	88,30	87,81	17
16	91,50	91,01	90,52	90,03	89,54	89,05	88,56	88,08	16
15	91,74	91,26	90,77	90,28	89,80	89,31	88,83	88,34	15
14	91,98	91,50	91,02	90,54	90,06	89,57	89,09	88,61	14
13	92,22	91,75	91,27	90,79	90,31	89,83	89,35	88,87	13
12	92,46	91,99	91,52	91,04	90,56	90,09	89,61	89,13	12
11	92,70	92,23	91,76	91,28	90,81	90,34	89,86	89,39	11
Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %								Температура, °С
	86,5	86,0	85,0	84,0	83,0	81,0	80,5		
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)								
+26	84,80	84,29	83,26	82,25	81,22	79,19	78,68	+26	
25	85,09	85,58	83,56	82,54	81,52	79,49	78,98	25	
24	85,38	84,87	83,85	82,83	81,82	79,79	78,29	24	
23	85,66	85,15	84,14	83,13	82,12	80,10	79,59	23	
22	85,94	85,44	84,43	83,42	82,41	80,40	79,90	22	
21	86,22	85,72	84,71	83,71	82,71	80,70	80,20	21	
20	86,50	86,00	85,00	84,00	83,00	81,00	80,50	20	
19	86,77	86,27	85,28	84,29	83,29	81,30	80,80	19	
18	87,04	86,55	85,56	85,57	83,58	81,59	81,10	18	
17	87,31	86,82	85,84	84,85	83,87	81,89	81,39	17	
16	87,58	87,10	86,12	85,13	84,16	82,18	81,69	16	
15	87,85	87,37	86,39	85,41	84,44	82,47	81,99	15	
14	88,12	87,64	86,67	85,69	84,72	82,76	82,28	14	
13	88,39	87,91	86,94	85,97	85,00	83,05	82,57	13	
12	88,50	88,17	87,21	86,25	85,28	83,34	82,86	12	
11	88,91	88,43	87,48	86,52	85,56	83,63	83,15	11	
10	89,17	88,69	87,75	86,79	85,83	83,91	83,43	10	
9	89,42	88,95	88,01	87,06	86,11	84,19	83,71	9	
8	89,68	89,21	88,27	87,32	86,38	84,47	83,99	8	
7	89,93	89,46	88,52	87,59	86,65	84,75	84,27	7	
6	90,18	89,71	88,78	87,85	86,91	85,02	84,55	6	
5	90,42	89,96	89,03	88,11	87,18	85,29	84,82	5	
4	90,66	90,20	89,28	88,36	87,44	85,56	85,09	4	
3	90,90	90,44	89,53	88,61	87,69	85,83	85,36	3	
2	91,14	90,68	89,78	88,86	87,94	86,09	85,62	2	
1	91,37	90,92	90,02	89,11	88,19	86,35	85,88	1	
0	91,60	91,15	90,25	89,35	88,44	86,61	86,14	0	
-1	91,80	91,40	90,05	89,6	88,7	86,9	86,4	-1	
2	92,0	91,60	90,07	89,8	88,9	87,1	86,7	2	
Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %								Температура, °С
	80,0	79,5	79,0	78,5	78,0	77,5	77,0	76,5	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)								
+35	75,34	74,82	74,30	73,78	73,25	72,73	72,21	71,69	+35
34	75,66	75,15	74,62	74,10	73,58	73,06	72,54	72,03	34

Продолжение таблицы 3

Темпе- ратура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %								Темпе- ратура, °С
	80,0	79,5	79,0	78,5	78,0	77,5	77,0	76,5	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)								
33	75,98	75,47	74,95	74,43	73,91	73,39	72,87	72,36	33
32	76,30	76,79	75,27	74,75	74,24	73,72	73,20	72,69	32
31	76,61	76,10	75,59	75,07	74,56	74,04	73,53	73,02	31
30	76,92	76,40	75,90	75,39	74,88	74,36	73,85	73,34	30
29	77,24	76,73	76,22	75,70	75,20	74,68	74,17	73,66	29
28	77,55	77,04	76,53	76,02	75,51	75,00	74,48	73,98	28
27	77,86	77,35	76,84	76,33	75,82	75,31	74,80	74,29	27
26	78,17	77,66	77,15	76,65	76,14	75,63	75,12	74,61	26
25	78,48	77,97	77,46	76,96	76,45	75,94	75,43	74,93	25
24	78,78	78,28	77,78	77,27	76,76	76,24	75,75	75,24	24
23	79,09	78,58	78,08	77,58	77,07	76,57	76,06	75,58	23
22	79,39	78,89	78,39	77,88	77,38	76,88	76,37	75,87	22
21	79,70	79,20	78,70	78,19	77,69	77,19	76,69	76,19	21
20	80,00	79,50	79,00	78,50	78,00	77,50	77,00	76,50	20
19	80,30	79,80	79,30	78,80	78,30	77,80	77,30	76,81	19
18	80,60	80,10	79,61	79,11	78,61	78,11	77,61	77,12	18
17	80,90	80,40	79,91	79,41	78,91	78,42	77,92	77,43	17
16	81,20	80,70	80,21	79,72	79,22	78,72	78,23	77,74	16
15	81,49	81,00	80,51	80,02	79,52	79,03	78,53	78,04	15
14	81,79	81,30	80,81	80,32	79,82	79,33	78,84	78,35	14
13	82,08	81,59	81,10	80,61	80,12	79,63	79,14	78,65	13
12	82,37	81,88	81,40	80,91	80,42	79,63	79,44	78,96	12
11	82,66	82,17	81,69	81,21	80,72	80,23	79,74	79,26	11
10	82,95	82,46	81,98	81,50	81,01	80,53	80,04	79,56	10
9	83,23	82,75	82,27	81,79	81,30	80,82	80,34	79,86	9
8	83,52	83,04	82,56	82,08	81,59	81,11	80,63	80,15	8
7	83,80	83,32	82,84	82,36	81,88	81,40	80,92	80,44	7
6	84,08	83,60	83,12	82,64	82,17	81,69	81,21	80,73	6
5	84,35	83,88	83,40	82,93	82,45	81,79	81,50	81,02	5
4	84,62	94,15	93,68	83,21	82,73	82,26	81,78	81,31	4
3	84,89	84,42	83,96	83,48	83,01	82,54	82,06	81,59	3
2	85,16	84,69	84,23	83,76	83,28	82,82	82,34	81,87	2
1	85,42	84,96	84,50	84,03	83,56	83,09	82,62	82,15	1
0	85,68	85,22	84,76	84,30	83,83	83,36	82,89	82,43	0
-1	85,9	85,5	85,0	84,6	84,1	83,6	83,2	82,7	-1
2	86,2	85,8	85,3	84,8	84,4	83,9	83,4	83,0	2
3	86,5	86,0	85,5	85,1	84,6	84,2	83,7	83,3	3
4	86,7	86,3	85,8	85,4	84,9	84,4	84,0	83,5	4
5	87,0	86,5	86,1	85,6	85,2	84,7	84,3	83,8	5
6	87,2	86,8	86,4	85,9	85,4	84,9	84,9	84,0	6
7	87,5	87,0	86,6	86,1	85,7	85,2	84,8	84,3	7
8	87,7	87,3	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	84,6	8
9	88,0	87,5	87,1	86,1	86,2	85,8	85,3	84,8	9
10	88,2	87,8	87,4	86,9	86,5	86,0	85,5	85,1	10
-11	88,5	88,1	87,6	87,2	86,7	86,3	85,8	85,4	-11
12	88,8	88,3	87,9	87,4	87,0	86,6	86,1	85,7	12

Продолжение таблицы 3

Температура, °С	Показание стеклянного спиртометра, %						Температура, °С
	11,0	10,5	10,0	9,5	9,0	8,5	
	Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)						
+35	7,60	7,16	6,72	6,28	5,84	5,40	+35
34	7,86	7,41	6,96	6,52	6,08	5,64	34
33	8,11	7,66	6,21	6,76	6,32	5,87	33
32	8,36	7,90	7,45	7,00	6,55	6,10	32
31	8,60	8,14	7,69	7,24	6,78	6,33	31
30	8,84	8,38	7,93	7,48	7,01	6,55	30
29	9,09	8,62	8,17	7,71	7,24	6,78	29
28	9,33	8,86	8,39	7,93	7,46	6,99	28
27	9,56	9,09	8,61	8,14	7,67	7,20	27
26	9,78	9,30	8,82	8,35	7,88	7,40	26
25	9,99	9,51	9,02	8,55	8,08	7,60	25
24	10,20	9,72	9,23	8,75	8,28	7,79	24
23	10,41	9,92	9,43	8,95	8,47	7,99	23
22	10,62	10,13	9,63	9,14	8,66	8,16	22
21	10,82	10,32	9,82	9,32	8,83	8,33	21
20	11,00	10,50	10,00	9,50	9,00	8,50	20
19	11,19	10,69	10,18	9,68	9,18	8,67	19
18	11,38	10,87	10,35	9,85	9,35	8,83	18
17	11,56	11,04	10,52	10,01	9,50	8,99	17
16	11,72	11,20	10,67	10,15	9,65	9,13	16
15	11,87	11,35	10,87	10,29	9,87	9,26	15
14	12,02	11,49	10,95	10,43	9,90	9,38	14
13	12,17	11,62	11,08	10,56	10,02	9,49	13
12	12,32	11,76	11,21	10,68	10,14	9,60	12
11	12,45	11,89	11,33	10,79	10,25	9,71	11

Относительное содержание спирта (по объему) в зависимости от показания металлического спиртометра и температуры раствора

Таблица 4

Температура, °С	Показание металлического спиртометра, %								Температура, °С
	101,6	101,4	101,2	101,0	100,8	100,6	100,4	100,2	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)								
+23,0	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	94,5	+23,0
22,5	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	22,5
22,0	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	22,0
21,5	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	21,5
21,0	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	21,0
20,5	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	20,5
20,0	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	20,0
19,5	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	19,5
19,0	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	19,0
18,5	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	18,5
18,0	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	18,0
17,5	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	17,5
17,0	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	17,0
16,5	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	16,5

Продолжение таблицы 4

Температура, °С	Показание металлического спиртометра, %								Температура, °С	
	101,6	101,4	101,2	101,0	100,8	100,6	100,4	100,2		
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)									
+16,0	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	+16,0	
15,5	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	15,5	
15,0	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	15,0	
14,5	96,9	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	14,5	
14,0	97,0	96,9	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	14,0	
13,5	97,1	97,0	96,9	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	13,5	
13,0	97,2	97,1	97,0	96,9	96,8	96,7	96,6	96,5	13,0	
12,5	97,3	97,2	97,1	97,0	96,9	96,8	96,7	96,6	12,5	
12,0	97,4	97,3	97,2	97,1	97,0	96,9	96,8	96,7	12,0	
11,5	97,5	97,4	97,3	97,2	97,1	97,0	96,9	96,8	11,5	
Температура, °С	Показание металлического спиртометра, %								Температура, °С	
	94,9	94,2	94,0	93,8	93,6	93,4	93,2	93,0		92,8
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)									
+25	91,3	91,2	91,1	91,0	90,9	90,8	90,7	90,6	90,5	+25
24,5	91,5	91,4	91,3	91,2	91,1	91,0	90,9	90,7	90,6	24,5
24,0	91,6	91,5	91,4	91,3	91,2	91,1	91,0	90,9	90,8	24,0
23,5	91,7	91,6	91,5	91,4	91,3	91,2	91,1	91,0	90,9	23,5
23,0	91,8	91,7	91,6	91,5	91,4	91,3	91,2	91,1	91,0	23,0
22,5	91,9	91,8	91,7	91,6	91,5	91,4	91,3	91,2	91,1	22,5
22,0	92,1	92,0	91,9	91,8	91,7	91,6	91,5	91,4	91,3	22,0
21,5	92,2	92,1	92,0	91,9	91,8	91,7	91,6	91,5	91,4	21,5
21,0	92,3	92,2	92,1	92,0	91,9	91,8	91,7	91,6	91,5	21,0
20,5	92,4	92,4	92,2	92,1	92,0	91,9	91,8	91,7	91,6	20,5
20,0	92,5	92,4	92,3	92,2	92,1	92,0	91,9	91,8	91,7	20,0
19,5	92,6	92,6	92,5	92,4	92,3	92,2	92,0	91,9	91,9	19,5
19,0	92,8	92,7	92,6	92,5	92,4	92,3	92,2	92,1	92,0	19,0
18,5	92,9	92,8	92,7	92,6	92,5	92,4	92,3	92,2	92,1	18,5
18,0	93,0	92,9	92,8	92,7	92,6	92,5	92,4	92,3	92,2	18,0
17,5	93,1	93,0	92,9	92,8	92,7	92,6	92,5	92,4	92,3	17,5
17,0	93,2	93,1	93,0	92,9	92,8	92,7	92,6	92,5	92,4	17,0
16,5	93,3	93,2	93,1	93,0	92,9	92,9	92,8	92,7	92,6	16,5
16,0	93,4	93,3	93,3	93,2	93,1	93,0	92,9	92,8	92,7	16,0
15,5	93,6	93,5	93,4	93,3	93,2	93,1	93,0	92,9	92,8	15,5
15,0	93,7	93,6	93,5	93,4	93,3	93,2	93,1	93,0	92,9	15,0
14,5	93,8	93,7	93,6	93,5	93,4	93,3	93,2	93,1	93,0	14,5
14,0	93,9	93,8	93,7	93,6	93,5	93,4	93,3	93,2	93,1	14,0
13,5	94,0	93,9	93,8	93,7	93,6	93,5	93,4	93,3	93,2	13,5
13,0	94,1	94,0	93,9	93,8	93,7	93,6	93,5	93,5	93,4	13,0
12,5	94,2	94,1	94,0	93,9	93,8	93,8	93,7	93,6	93,5	12,5
12,0	94,3	94,2	94,1	94,1	94,0	93,9	93,8	93,7	93,6	12,0
11,5	94,4	94,3	94,3	94,2	94,1	94,0	93,9	93,8	93,7	11,5
11,0	94,5	94,4	94,4	94,3	94,2	94,1	94,0	93,9	93,8	11,0
10,5	94,6	94,6	94,5	94,4	94,3	94,2	94,1	94,0	93,9	10,5
10,0	94,7	94,7	94,6	94,5	94,4	94,3	94,2	94,1	94,0	10,0
9,5	94,8	94,8	94,7	94,6	94,5	94,4	94,3	94,2	94,1	9,5
9,0	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	94,5	94,4	94,3	94,2	9,0

Продолжение таблицы 4

Темпе- ратура, °С	Показание металлического спиртометра, %									Темпе- ратура, °С	
	94,9	94,2	94,0	93,8	93,6	93,4	93,2	93,0	92,8		
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+8,5	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	94,5	94,4	94,3	+8,5	
8,0	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	94,5	94,4	8,0	
7,5	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,6	94,5	7,5	
7,0	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,7	94,7	7,0	
6,5	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	94,9	94,8	94,8	6,5	
6,0	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,0	95,0	94,9	6,0	
5,5	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,1	95,0	5,5	
5,0	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,2	95,1	95,1	5,0	
4,5	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,3	95,3	95,2	4,5	
4,0	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,4	95,4	95,3	4,0	
3,5	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,5	95,5	95,4	3,5	
3,0	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,6	95,6	95,5	3,0	
2,5	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,7	95,6	2,5	
2,0	96,3	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,7	95,7	2,0	
1,5	96,4	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,8	95,8	1,5	
1,0	96,5	96,4	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	95,9	1,0	
0,5	96,6	96,5	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	95,9	0,5	
0	96,7	96,6	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	96,0	0	
-0,5	96,8	96,7	96,6	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	96,1	-0,5	
1,0	96,9	96,8	96,7	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	96,2	1,0	
1,5	97,0	96,9	96,8	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	96,3	1,5	
2,0	97,1	97,0	96,9	96,8	96,8	96,7	96,6	96,5	96,4	2,0	
2,5	97,2	97,1	97,0	96,9	96,9	96,8	96,7	96,6	96,5	2,5	
3,0	97,3	97,2	97,1	97,0	96,9	96,9	96,8	96,7	96,6	3,0	
3,5	97,4	97,3	97,2	97,1	97,0	97,0	96,9	96,8	96,7	3,5	
4,0	97,5	97,4	97,3	97,2	97,1	97,0	97,0	96,9	96,8	4,0	
4,5	97,5	97,5	97,4	97,3	97,2	97,1	97,1	97,0	96,9	4,5	
5,0	97,6	97,5	97,5	97,4	97,3	97,2	97,1	97,1	97,0	5,0	
5,5	97,7	97,6	97,6	97,5	97,4	97,3	97,2	97,2	97,1	5,5	
6,0	97,8	97,7	97,7	97,6	97,5	97,4	97,3	97,2	97,2	6,0	
6,5	97,9	97,8	97,7	97,7	97,6	97,5	97,4	97,3	97,3	6,5	
7,0	98,0	97,9	97,8	97,8	97,7	97,6	97,5	97,4	97,4	7,0	
7,5	98,1	98,0	97,9	97,8	97,8	97,7	97,6	97,5	97,4	7,5	
8,0	98,2	98,2	98,0	97,9	97,8	97,8	97,7	97,6	97,5	8,0	
8,5	98,3	98,2	98,1	98,0	97,9	97,9	97,8	97,7	97,6	8,5	
Темпе- ратура, °С	Показание металлического спиртометра, %									Темпе- ратура, °С	
	76,0	75,8	75,6	75,4	75,2	75,0	74,8	74,6	74,4		74,2
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+35,5	77,8	77,6	77,5	77,4	77,2	77,1	77,0	76,8	76,7	76,6	+35,5
35,0	77,9	77,8	77,7	77,5	77,4	77,3	77,1	77,0	76,9	76,7	35,0
34,5	78,1	77,9	77,8	77,7	77,5	77,4	77,3	77,1	77,0	76,9	34,5
34,0	78,2	78,1	78,0	77,8	77,7	77,6	77,4	77,3	77,2	77,0	34,0
33,5	78,4	78,2	78,1	78,0	77,8	77,7	77,6	77,5	77,3	77,3	33,5
33,0	78,5	78,4	78,3	78,1	78,0	77,9	77,9	77,7	77,6	77,5	33,0
32,5	78,7	78,5	78,4	78,3	78,1	78,0	77,9	77,8	77,6	77,5	32,5
32,0	78,8	78,7	78,6	78,4	78,3	78,2	78,0	77,9	77,8	77,6	32,0

Продолжение таблицы 4

Температура, °С	Показание металлического спиртометра, %										Температура, °С
	76,0	75,8	75,6	75,4	75,2	75,0	74,8	74,6	74,4	74,2	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+31,5	79,0	78,8	78,7	78,6	78,4	78,3	78,2	78,1	77,9	77,8	+31,5
31,0	79,1	79,0	78,8	78,7	78,6	78,5	78,3	78,2	78,1	77,9	31,0
30,5	79,3	79,1	79,0	78,9	78,7	78,6	78,5	78,4	78,2	78,1	30,5
30,0	79,4	79,3	79,1	79,0	78,9	78,8	78,6	78,5	78,4	78,2	30,0
29,5	79,6	79,4	79,3	79,2	79,0	78,9	78,8	78,6	78,5	78,4	29,5
29,0	79,7	79,6	79,4	79,3	79,2	79,1	78,9	78,8	78,7	78,5	29,0
28,5	79,8	79,7	79,6	79,5	79,3	79,2	79,1	78,9	78,8	78,7	28,5
28,0	80,0	79,9	79,7	79,6	79,5	79,4	79,2	79,1	79,0	78,8	28,0
27,5	80,1	80,0	79,9	79,8	79,6	79,5	79,4	79,2	79,1	79,0	27,5
27,0	80,3	80,2	80,0	79,9	79,8	79,6	79,5	79,4	79,3	79,1	27,0
26,5	80,4	80,3	80,2	80,0	79,9	79,8	79,7	79,5	79,4	79,3	26,5
26,0	80,6	810,4	80,3	80,2	80,1	79,9	79,8	79,7	79,6	79,5	26,0
25,5	80,7	80,6	80,5	80,3	80,2	80,1	80,0	79,8	79,7	79,6	25,5
25,0	80,9	80,7	80,6	80,5	80,4	80,2	80,1	80,0	79,8	79,7	25,0
24,5	81,0	80,9	80,8	80,6	80,5	80,4	80,2	80,1	80,0	79,9	24,5
Температура, °С	Показание металлического спиртометра, %										Температура, °С
	58,2	58,0	57,8	57,6	57,4	57,2	57,0	56,8	56,6	56,4	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+30,0	67,0	66,8	66,7	66,5	66,4	66,2	66,1	65,9	65,8	65,6	+30,0
29,5	67,1	67,0	66,8	66,7	66,5	66,4	66,2	66,1	65,9	6,8	29,5
29,0	67,3	67,2	67,0	66,9	66,7	66,6	66,4	66,2	66,1	65,9	29,0
28,5	67,5	67,3	67,2	67,0	66,9	66,7	66,6	66,4	66,3	66,1	28,5
28,0	67,6	67,5	67,3	67,2	67,0	66,9	66,7	66,6	66,4	66,3	28,0
27,5	67,8	67,6	67,5	67,3	67,2	67,0	66,9	66,7	66,6	66,4	27,5
27,0	67,9	67,8	67,6	67,5	67,3	67,2	67,0	66,9	66,7	66,6	27,0
26,5	68,1	68,0	67,8	67,7	67,5	67,4	67,2	67,1	66,9	66,8	26,5
26,0	68,3	68,1	68,0	67,8	67,7	67,5	67,4	67,2	67,1	66,9	26,0
25,5	68,4	68,3	68,1	68,0	67,8	67,7	67,5	67,4	67,2	67,1	25,5
25,0	68,6	68,4	68,3	68,1	68,0	67,8	67,7	67,5	67,4	67,2	25,0
24,5	68,7	68,6	68,4	68,3	68,1	68,0	67,8	67,7	67,5	67,4	24,5
24,0	68,9	68,8	68,6	68,5	68,3	68,2	68,0	67,9	67,7	67,6	24,0
23,5	69,1	68,9	68,8	68,6	68,5	68,3	68,2	68,0	67,9	67,7	23,5
23,0	69,2	69,1	68,9	68,8	68,6	68,5	68,3	68,2	68,0	67,9	23,0
22,5	69,4	69,2	69,1	68,9	68,8	68,6	68,5	68,3	68,2	68,0	22,5
22,0	69,5	69,4	69,2	69,1	68,9	68,8	68,6	68,5	68,3	68,2	22,0
21,5	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	69,0	68,8	68,7	68,5	68,4	21,5
21,0	69,9	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	69,0	68,8	68,7	68,5	21,0
20,5	70,0	69,9	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	69,0	68,8	68,7	20,5
20,0	70,2	70,0	69,9	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	69,0	68,8	20,0
19,5	70,3	70,2	70,0	69,9	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	69,0	19,5
19,0	70,5	70,3	70,2	70,0	69,9	69,7	69,6	69,4	69,3	69,1	19,0
18,5	70,6	70,5	70,4	70,2	70,1	69,9	69,8	69,6	69,5	69,3	18,5
18,0	70,8	70,7	70,5	70,4	70,2	70,1	69,9	69,8	69,6	69,5	18,0
17,5	71,0	70,8	70,7	70,5	70,4	70,2	70,1	69,9	69,8	69,6	17,5
17,0	71,1	71,0	70,8	70,7	70,5	70,4	70,2	70,1	69,9	69,8	17,0
16,5	71,3	71,1	71,0	70,8	70,7	70,5	70,4	70,2	70,1	69,9	16,5

Продолжение таблицы 4

Темпе- ратура, °С	Показание металлического спиртометра, %										Темпе- ратура, °С
	58,2	58,0	57,8	57,6	57,4	57,2	57,0	56,8	56,6	56,4	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+16,0	71,4	71,3	71,1	71,0	70,8	70,7	70,5	70,4	70,3	70,1	+16,0
15,5	71,6	71,4	71,3	71,1	71,0	70,9	70,7	70,6	70,4	70,3	15,5
15,0	71,7	71,6	71,5	71,3	71,2	71,0	70,9	70,7	70,6	70,4	15,0
Темпе- ратура, °С	Показание металлического спиртометра, %										Темпе- ратура, °С
	47,0	46,8	46,6	46,4	46,2	46,0	45,8	45,6	46,4	45,2	
	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)										
+30,0	58,1	57,9	57,7	57,5	57,4	57,2	57,0	56,9	56,7	56,5	+30,0
29,5	58,2	58,0	57,9	57,7	57,5	57,4	57,2	57,0	56,9	56,7	29,5
29,0	58,4	58,2	58,0	57,9	57,7	57,5	57,4	57,2	57,0	56,9	29,0
28,5	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	57,7	57,5	57,4	57,2	57,0	28,5
28,0	58,7	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	57,7	57,5	57,4	57,2	28,0
27,5	58,9	58,7	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	57,7	57,5	57,4	27,5
27,0	59,1	58,9	58,7	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	57,7	57,5	27,0
26,5	59,2	59,1	58,9	58,7	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	57,7	26,5
26,0	59,4	59,2	59,1	58,9	58,7	58,6	58,4	58,2	58,1	57,9	26,0
25,5	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	58,8	58,6	58,4	58,2	58,1	25,5
25,0	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	58,7	58,6	58,4	58,2	25,0
24,5	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	58,7	58,6	58,4	24,5
24,0	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	58,7	58,6	24,0
23,5	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	58,7	23,5
23,0	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	58,9	23,0
22,5	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	59,1	22,5
22,0	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	59,3	22,0
21,5	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	59,4	21,5
21,0	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	59,6	21,0
20,5	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	59,8	20,5
20,0	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	59,9	20,0
19,5	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	60,1	19,5
19,0	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	60,3	19,0
18,5	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	60,4	18,5
18,0	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	60,6	18,0
17,5	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	60,8	17,5
17,0	62,4	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	60,9	17,0
16,5	62,6	62,4	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	61,1	16,5
16,0	62,8	62,6	62,4	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	61,3	16,0
15,5	62,9	62,8	62,6	62,4	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	61,4	15,5
15,0	63,1	62,9	62,8	62,6	62,4	62,3	62,1	61,9	61,8	61,6	15,0

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

Таблица 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	97	96	95	94	91	90	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,9647	0,9547	0,9448	0,9349	0,9052	0,8953	+25
24	0,9658	0,9558	0,9459	0,9360	0,9061	0,8962	24
23	0,9668	0,9568	0,9469	0,9370	0,9071	0,8971	23
22	0,9679	0,9579	0,9480	0,9380	0,9081	0,8981	22
21	0,9689	0,9589	0,9490	0,9390	0,9090	0,8991	21
20	0,9700	0,9600	0,9500	0,9400	0,9100	0,9000	20
19	0,9710	0,9610	0,9510	0,9410	0,9109	0,9010	19
18	0,9721	0,9620	0,9520	0,9420	0,9119	0,9019	18
17	0,9731	0,9631	0,9530	0,9430	0,9128	0,9028	17
16	0,9742	0,9641	0,9540	0,9440	0,9138	0,9038	16
15	0,9752	0,9651	0,9551	0,9450	0,9148	0,9048	15
14	0,9762	0,9662	0,9561	0,9460	0,9157	0,9057	14
13	0,9773	0,9672	0,9571	0,9470	0,9166	0,9066	13
12	0,9783	0,9682	0,9581	0,9480	0,9176	0,9075	12
11	0,9794	0,9693	0,9591	0,9490	0,9185	0,9084	11
10	0,9804	0,9703	0,9601	0,9500	0,9195	0,9093	10
5	0,9855	0,9753	0,9651	0,9549	0,9242	0,9139	5
4	0,9865	0,9763	0,9661	0,9558	0,9251	0,9148	4
3	0,9875	0,9773	0,9670	0,9668	0,9260	0,9157	3
2	0,9885	0,9782	0,9680	0,9577	0,9269	0,9166	2
1	0,9895	0,9792	0,9690	0,9587	0,9278	0,9175	1
0	0,9905	0,9802	0,9699	0,9596	0,9287	0,9184	0
-1	0,9915	0,9812	0,9709	0,9605	0,9295	0,9193	-1
2	0,9925	0,9822	0,9718	0,9614	0,9304	0,9201	2
3	0,9935	0,9832	0,9728	0,9624	0,9314	0,9210	3
4	0,9946	0,9842	0,9737	0,9633	0,9323	0,9219	4
5	0,9956	0,9851	0,9747	0,9747	0,9331	0,9227	5
6	0,9965	0,9861	0,9757	0,9757	0,9340	0,9236	6
7	0,9976	0,9871	0,9766	0,9766	0,9349	0,9245	7
8	0,9986	0,9881	0,9776	0,9776	0,9358	0,9254	8
9	0,9995	0,9890	0,9786	0,9786	0,9368	0,9264	9
10	1,0005	0,9900	0,9796	0,9796	0,9377	0,9273	10
11	1,0016	0,9910	0,9805	0,9805	0,9385	0,9282	11
12	1,0026	0,9920	0,9815	0,9815	0,9394	0,9290	12
13	1,0036	0,9930	0,9825	0,9825	0,9404	0,9299	13
14	1,0046	0,9940	0,9835	0,9835	0,9414	0,9309	14
15	1,0056	0,9950	0,9845	0,9845	0,9423	0,9318	15
16	1,0066	0,9960	0,9854	0,9854	0,9432	0,9327	16
17	1,0076	0,9970	0,9864	0,9864	0,9440	0,9326	17
18	1,0086	0,9979	0,9873	0,9873	0,9449	0,9344	18
19	1,0096	0,9989	0,9883	0,9883	0,9458	0,9353	19
20	1,0105	0,9999	0,9893	0,9893	0,9467	0,9362	20

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С	
	97	96	95	94	91	90		
	Множители для определения объема этилового спирта							
-21	1,0115	1,0009	0,9902	0,9902	0,9477	0,9371	-21	
22	1,0125	1,0019	0,9912	0,9912	0,9486	0,9379	22	
23	1,0135	1,0028	0,9921	0,9921	0,9494	0,9388	23	
24	1,0145	1,0038	0,9931	0,9931	0,9503	0,9397	24	
25	1,0155	1,0047	0,9941	0,9941	0,9512	0,9405	25	
Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С	
	89	88	87	86	85	84		83
	Множители для определения объема этилового спирта							
+25	0,8853	0,8754	0,8654	0,8555	0,8456	0,8357	0,8258	+25
24	0,8862	0,8763	0,8663	0,8564	0,8465	0,8366	0,8267	24
23	0,8871	0,8772	0,8673	0,8573	0,8474	0,8375	0,8275	23
22	0,8881	0,8781	0,8682	0,8582	0,8483	0,8383	0,8284	22
21	0,8890	0,8790	0,8691	0,8591	0,8492	0,8391	0,8292	21
20	0,8900	0,8800	0,8700	0,8600	0,8500	0,8400	0,8300	20
19	0,8909	0,8809	0,8709	0,8609	0,8508	0,8409	0,8308	19
18	0,8919	0,8818	0,8718	0,8618	0,8515	0,8417	0,8318	18
17	0,8928	0,8827	0,8727	0,8627	0,8526	0,8426	0,8326	17
16	0,8937	0,8836	0,8736	0,8635	0,8535	0,8434	0,8334	16
15	0,8946	0,8845	0,8745	0,8644	0,8543	0,8443	0,8342	15
14	0,8956	0,8855	0,8754	0,8653	0,8552	0,8451	0,8350	14
13	0,8965	0,8864	0,8763	0,8662	0,8560	0,8459	0,8359	13
12	0,8974	0,8873	0,8872	0,8670	0,8569	0,8468	0,8367	12
11	0,8983	0,8882	0,8780	0,8679	0,8578	0,8476	0,8375	11
10	0,8992	0,8891	0,8789	0,8688	0,8586	0,8485	0,8384	10
9	0,9001	0,8900	0,8798	0,8697	0,8595	0,8493	0,8392	9
8	0,9010	0,8909	0,8807	0,8705	0,8603	0,8502	0,8400	8
7	0,9019	0,8918	0,8816	0,8713	0,8612	0,8510	0,8408	7
6	0,9028	0,8926	0,8824	0,8722	0,8620	0,8518	0,8416	6
5	0,9037	0,8935	0,8833	0,8731	0,8629	0,8526	0,8424	5
4	0,9046	0,8944	0,8841	0,8739	0,8637	0,8534	0,8432	4
3	0,9055	0,8953	0,8850	0,8748	0,8645	0,8542	0,8440	3
2	0,9064	0,8962	0,8859	0,8756	0,8653	0,8550	0,8448	2
1	0,9073	0,8970	0,8867	0,8764	0,8661	0,8558	0,8456	1
0	0,9081	0,8978	0,8875	0,8772	0,8669	0,8567	0,8464	0
-1	0,9089	0,8987	0,8884	0,8780	0,8678	0,8575	0,8472	-1
2	0,9098	0,8995	0,8892	0,8789	0,8686	0,8583	0,8480	2
3	0,9108	0,9004	0,8900	0,8797	0,8694	0,8591	0,8488	3
4	0,9117	0,9012	0,8909	0,8806	0,8702	0,8599	0,8496	4
5	0,9125	0,9021	0,8917	0,8814	0,8710	0,8607	0,8504	5
6	0,9134	0,9029	0,8925	0,8822	0,8718	0,8614	0,8511	6
7	0,9142	0,9038	0,8934	0,8830	0,8726	0,8622	0,8518	7

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	82	81	80	79	78	77	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,8158	0,8059	0,7960	0,7861	0,7762	0,7662	+25
24	0,8166	0,8067	0,7968	0,7868	0,7769	0,7670	24
23	0,8175	0,8076	0,7976	0,7876	0,7776	0,7677	23
22	0,8183	0,8084	0,7984	0,7884	0,7784	0,7685	22
21	0,8191	0,8092	0,7992	0,7892	0,7792	0,7792	21
20	0,8200	0,8100	0,8000	0,7900	0,7800	0,7700	20
19	0,8209	0,8108	0,8008	0,7908	0,7808	0,7707	19
18	0,8217	0,8116	0,8016	0,7916	0,7816	0,7715	18
17	0,8225	0,8124	0,8024	0,7923	0,7823	0,7722	17
16	0,8233	0,8132	0,8032	0,7931	0,7830	0,7730	16
15	0,8241	0,8140	0,8040	0,7939	0,7838	0,7738	15
14	0,8249	0,8149	0,8048	0,7947	0,7846	0,7745	14
13	0,8257	0,8157	0,8056	0,7955	0,7854	0,7753	13
12	0,8256	0,8164	0,8063	0,7962	0,7861	0,7760	12
11	0,8274	0,8172	0,8071	0,7970	0,7869	0,7768	11
10	0,8282	0,8180	0,8079	0,7978	0,7877	0,7775	10
9	0,8290	0,8188	0,8087	0,7986	0,7884	0,7782	9
8	0,8298	0,8196	0,8095	0,7993	0,7892	0,7790	8
7	0,8306	0,8204	0,8103	0,8001	0,7899	0,7797	7
6	0,8314	0,8212	0,8111	0,8008	0,7906	0,7804	6
5	0,8322	0,8220	0,8119	0,8016	0,7914	0,7812	5
4	0,8330	0,8228	0,8126	0,8024	0,7922	0,7819	4
3	0,8338	0,8236	0,8134	0,8031	0,7928	0,7826	3
2	0,8346	0,8244	0,8141	0,8038	0,7935	0,7833	2
1	0,8354	0,8251	0,8148	0,8046	0,7943	0,7840	1
0	0,8361	0,8258	0,8156	0,8053	0,7950	0,7848	0
-1	0,8377	0,8266	0,8163	0,8061	0,7958	0,7855	-1
2	0,8377	0,8274	0,8170	0,8068	0,7965	0,7862	2
3	0,8385	0,8281	0,8178	0,8075	0,7972	0,7869	3
4	0,8392	0,8289	0,8185	0,8082	0,7979	0,7876	4
5	0,8400	0,8296	0,8193	0,8089	0,7986	0,7883	5
6	0,8408	0,8304	0,8200	0,8096	0,7993	0,7890	6
7	0,8415	0,8311	0,8207	0,8104	0,8000	0,7987	7
8	0,8422	0,8318	0,8215	0,8111	0,8007	0,7903	8
9	0,8430	0,8326	0,8222	0,8118	0,8015	0,7910	9
10	0,8437	0,8333	0,8230	0,8126	0,8022	0,7917	10
11	0,8445	0,8341	0,8237	0,8133	0,8029	0,7924	11
12	0,8454	0,8348	0,8245	0,8140	0,8063	0,7931	12
13	0,8461	0,8356	0,8252	0,8148	0,8043	0,7938	13
14	0,8469	0,8364	0,8260	0,8155	0,8050	0,7945	14
15	0,8477	0,8371	0,8267	0,8162	0,8057	0,7952	15
16	0,8484	0,8379	0,8274	0,8169	0,8064	0,7959	16
17	0,8492	0,8386	0,8281	0,8176	0,8071	0,7966	17
18	0,8500	0,8394	0,8288	0,8183	0,8078	0,7973	18
19	0,8507	0,8401	0,8296	0,8191	0,8085	0,7980	19
20	0,8514	0,8409	0,8303	0,8198	0,8092	0,7987	20

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	82	81	80	79	78	77	
	Множители для определения объема этилового спирта						
-21	0,8522	0,8417	0,8311	0,8205	0,8099	0,7994	-21
22	0,8530	0,8424	0,8318	0,8212	0,8106	0,8000	22
23	0,8537	0,8431	0,8325	0,8219	0,8113	0,8007	23
24	0,8545	0,8438	0,8332	0,8226	0,8120	0,8014	24
25	0,8553	0,8446	0,8340	0,8233	0,8127	0,8021	25
Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)			Температура, °С			
	76	75	74				
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,7563	0,7464	0,7364	+25			
24	0,7570	0,7471	0,7372	24			
23	0,7578	0,7478	0,7379	23			
22	0,7585	0,7485	0,7386	22			
21	0,7592	0,7493	0,7393	21			
20	0,7600	0,7500	0,7400	20			
19	0,7604	0,7507	0,7407	19			
18	0,7614	0,7514	0,7414	18			
17	0,7622	0,7522	0,7422	17			
16	0,7630	0,7529	0,7428	16			
15	0,7637	0,7536	0,7436	15			
14	0,7644	0,7544	0,7443	14			
13	0,7652	0,7551	0,7450	13			
12	0,7659	0,7558	0,7457	12			
11	0,7666	0,7565	0,7464	11			
10	0,7673	0,7572	0,7471	10			
9	0,7680	0,7579	0,7478	9			
8	0,7688	0,7587	0,7485	8			
7	0,7695	0,7594	0,7492	7			
6	0,7702	0,7601	0,7498	6			
5	0,7710	0,7608	0,7506	5			
4	0,7717	0,7615	0,7513	4			
3	0,7724	0,7622	0,7520	3			
2	0,7731	0,7629	0,7526	2			
1	0,7738	0,7636	0,7533	1			
0	0,7745	0,7642	0,7540	0			
-1	0,7752	0,7649	0,7546	-1			
2	0,7759	0,7656	0,7553	2			
3	0,7766	0,7663	0,7560	3			
4	0,7773	0,7670	0,7567	4			
5	0,7779	0,7676	0,7573	5			
6	0,7786	0,7683	0,7579	6			
7	0,7793	0,7690	0,7586	7			
8	0,7800	0,7696	0,7593	8			

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	73	72	71	70	69	68	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,7265	0,7165	0,7066	0,6967	0,6868	0,6768	+25
24	0,7272	0,7172	0,7073	0,6974	0,6874	0,6774	24
23	0,7279	0,7179	0,7080	0,6980	0,6880	0,6781	23
22	0,7286	0,7186	0,7086	0,6987	0,6887	0,6787	22
21	0,7293	0,7193	0,7093	0,6993	0,6894	0,6794	21
20	0,7300	0,7200	0,7100	0,7000	0,6900	0,6800	20
19	0,7307	0,7207	0,7106	0,7006	0,6906	0,6806	19
18	0,7314	0,7214	0,7114	0,7013	0,6913	0,6813	18
17	0,7321	0,7221	0,7120	0,7020	0,6920	0,6819	17
16	0,7328	0,7227	0,7126	0,7026	0,6926	0,6825	16
15	0,7335	0,7234	0,7133	0,7033	0,6932	0,6832	15
14	0,7342	0,7241	0,7140	0,7040	0,6939	0,6838	14
13	0,7349	0,7248	0,7147	0,7046	0,6945	0,6844	13
12	0,7756	0,7255	0,7154	0,7053	0,6952	0,6850	12
11	0,7363	0,7261	0,7160	0,7059	0,6958	0,6857	11
10	0,7370	0,7268	0,7167	0,7066	0,6964	0,6863	10
9	0,7376	0,7275	0,7174	0,7072	0,6970	0,6869	9
8	0,7383	0,7282	0,7181	0,7079	0,6977	0,6875	8
7	0,7390	0,7286	0,7188	0,7085	0,6984	0,6882	7
6	0,7397	0,7295	0,7194	0,7092	0,6990	0,6888	6
5	0,7404	0,7302	0,7200	0,7098	0,6996	0,6894	5
4	0,7410	0,7308	0,7206	0,7104	0,7002	0,6900	4
3	0,7417	0,7315	0,7212	0,7110	0,7008	0,6906	3
2	0,7424	0,7321	0,7219	0,7117	0,7014	0,6912	2
1	0,7430	0,7328	0,7226	0,7123	0,7020	0,6918	1
0	0,7437	0,7334	0,7232	0,7130	0,7027	0,6924	0
-1	0,7443	0,7341	0,7238	0,7136	0,7033	0,6930	-1
Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	63	62	61	60	59	58	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,6272	0,6172	0,6073	0,5973	0,5874	0,5774	+25
24	0,6277	0,6178	0,6078	0,5979	0,5879	0,5880	24
23	0,6283	0,6183	0,6083	0,5984	0,5884	0,5785	23
22	0,6288	0,6189	0,6089	0,5989	0,5889	0,5790	22
21	0,6294	0,6194	0,6094	0,5995	0,5895	0,5795	21
20	0,6300	0,6200	0,6100	0,6000	0,5900	0,5800	20
19	0,6306	0,6206	0,6106	0,6006	0,5905	0,5805	19
18	0,6312	0,6211	0,6111	0,6011	0,5910	0,5810	18
17	0,6317	0,6217	0,6116	0,6016	0,5916	0,5815	17
16	0,6323	0,6222	0,6122	0,6021	0,5921	0,5820	16
15	0,6329	0,6228	0,6127	0,6026	0,5926	0,5825	15
14	0,6334	0,6233	0,6132	0,6032	0,5931	0,5830	14
13	0,6340	0,6239	0,6138	0,6037	0,5936	0,5835	13
12	0,6345	0,6244	0,6143	0,6042	0,5942	0,5840	12
11	0,6351	0,6250	0,6149	0,6048	0,5946	0,5845	11
10	0,6356	0,6255	0,6154	0,6053	0,5951	0,5850	10

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С	
	63	62	61	60	59	58		
	Множители для определения объема этилового спирта							
9	0,6362	0,6261	0,6159	0,6058	0,5956	0,5855	9	
8	0,6368	0,6266	0,6155	0,6063	0,5962	0,5860	8	
7	0,6374	0,6272	0,6170	0,6069	0,5967	0,5865	7	
6	0,6379	0,6277	0,6176	0,6074	0,5972	0,5870	6	
5	0,6385	0,6283	0,6181	0,6079	0,5977	0,5875	5	
4	0,6390	0,6288	0,6186	0,6084	0,5982	0,5880	4	
3	0,6396	0,6293	0,6191	0,6089	0,5987	0,5885	3	
2	0,6401	0,6299	0,6196	0,6094	0,5992	0,5890	2	
1	0,6406	0,6304	0,6201	0,6099	0,5997	0,5894	1	
0	0,6412	0,6309	0,6207	0,6104	0,6002	0,5899	0	
-1	0,6417	0,6314	0,6212	0,6109	0,6006	0,5904	-1	
2	0,6422	0,6320	0,6217	0,6114	0,6011	0,5908	2	
Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С	
	43	42	41	40	37	36		33
	Множители для определения объема этилового спирта							
+30	0,4267	0,4168	0,4069	0,3971	0,3675	0,3576	0,3279	+30
29	0,4270	0,4171	0,4072	0,3974	0,3677	0,3578	0,3282	29
28	0,4274	0,4174	0,4075	0,3977	0,3680	0,3681	0,3284	28
27	0,4277	0,4177	0,4078	0,3980	0,3680	0,3682	0,3286	27
26	0,4280	0,4180	0,4081	0,3983	0,3685	0,3586	0,3288	26
25	0,4284	0,4180	0,4084	0,3986	0,3688	0,3588	0,3290	25
24	0,4287	0,4187	0,4087	0,3989	0,3690	0,3591	0,3292	24
23	0,4291	0,4190	0,4090	0,3992	0,3693	0,3593	0,3294	23
22	0,4294	0,4194	0,4094	0,3995	0,3695	0,3595	0,3296	22
21	0,4297	0,4197	0,4097	0,3997	0,3698	0,3598	0,3298	21
20	0,4300	0,4200	0,4100	0,4000	0,3700	0,3600	0,3300	20
19	0,4304	0,4203	0,4103	0,4002	0,3702	0,3602	0,3302	19
18	0,4307	0,4206	0,4106	0,4005	0,3705	0,3605	0,3304	18
17	0,4310	0,4209	0,4108	0,4008	0,3707	0,3607	0,3306	17
16	0,4313	0,4212	0,4111	0,4011	0,3710	0,3609	0,3308	16
15	0,4316	0,4215	0,4114	0,4014	0,3712	0,3611	0,3310	15
14	0,4319	0,4218	0,4117	0,4017	0,3714	0,3613	0,3312	14
13	0,4322	0,4221	0,4119	0,4019	0,3717	0,3616	0,3313	13
12	0,4325	0,4224	0,4122	0,4021	0,3719	0,3618	0,3315	12
11	0,4328	0,4227	0,4125	0,4024	0,3721	0,3620	0,3317	11
10	0,4331	0,4230	0,4128	0,4027	0,3723	0,3622	0,3319	10
9	0,4334	0,4233	0,4131	0,4030	0,3726	0,3624	0,3320	9
8	0,4337	0,4236	0,4137	0,4033	0,3728	0,3626	0,3323	8
7	0,4340	0,4238	0,4136	0,4035	0,3730	0,3628	0,3324	7
6	0,4343	0,4240	0,4139	0,4038	0,3732	0,3631	0,3326	6
5	0,4346	0,4244	0,4142	0,4040	0,3735	0,3633	0,3327	5
4	0,4349	0,4247	0,4145	0,4043	0,3737	0,3635	0,3329	4
3	0,4352	0,4249	0,4147	0,4045	0,3739	0,3637	0,3330	3
2	0,4345	0,4252	0,4150	0,4048	0,3741	0,3639	0,3332	2
1	0,4358	0,4255	0,4152	0,4050	0,3743	0,3641	0,3333	1

Продолжение таблицы 5

Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	32	31	30	29	28	27	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+30	0,3180	0,3082	0,2983	0,2884	0,2785	0,2686	+30
29	0,3182	0,3084	0,2985	0,2886	0,2786	0,2687	29
28	0,3184	0,3085	0,2986	0,2887	0,2788	0,2689	28
27	0,3186	0,3087	0,2988	0,2889	0,2790	0,2690	27
26	0,3188	0,3089	0,2990	0,2890	0,2791	0,2692	26
25	0,3190	0,3091	0,2992	0,2892	0,2793	0,2694	25
24	0,3192	0,3093	0,2993	0,2894	0,2794	0,2695	24
23	0,3194	0,3095	0,2995	0,2896	0,2796	0,2696	23
22	0,3196	0,30969	0,2997	0,2897	0,2797	0,2698	22
21	0,3198	0,3098	0,2998	0,2898	0,2798	0,2699	21
20	0,3200	0,3100	0,3000	0,2900	0,2800	0,2700	20
19	0,3202	0,3102	0,3002	0,2902	0,2801	0,2701	19
18	0,3204	0,3103	0,3003	0,2903	0,2803	0,2702	18
17	0,3205	0,3105	0,3005	0,2904	0,2804	0,2704	17
16	0,3207	0,3107	0,3006	0,2906	0,2805	0,2705	16
15	0,3209	0,3108	0,3008	0,2907	0,2807	0,2706	15
14	0,3211	0,3110	0,3009	0,2908	0,2808	0,2708	14
13	0,3212	0,3112	0,3011	0,2910	0,2809	0,2709	13
12	0,3214	0,3113	0,3012	0,2912	0,2812	0,2710	12
11	0,3216	0,3115	0,3014	0,2913	0,2812	0,2711	11
10	0,3218	0,3116	0,3015	0,2914	0,2813	0,2712	10
9	0,3219	0,3118	0,3017	0,2915	0,2814	0,2713	9
8	0,3221	0,3119	0,3018	0,2916	0,2815	0,2714	8
7	0,3222	0,3121	0,3019	0,2918	0,2817	0,2715	7
6	0,3224	0,3122	0,3021	0,2919	0,2818	0,2716	6
5	0,3225	0,3124	0,3022	0,2921	0,2819	0,2717	5
4	0,3227	0,3125	0,3023	0,2922	0,2820	0,2718	4
3	0,3228	0,3126	0,3024	0,2923	0,2821	0,2719	3
2	0,3230	0,3128	0,3026	0,2924	0,2822	0,2720	2
1	0,3231	0,3129	0,3027	0,2925	0,2823	0,2721	1
Температура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Температура, °С
	26	25	24	23	22	21	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+25	0,2594	0,2494	0,2395	0,2295	0,2195	0,2096	+25
24	0,2595	0,2495	0,2396	0,2296	0,2196	0,2096	24
23	0,2596	0,2496	0,2397	0,2297	0,2197	0,2097	23
22	0,2598	0,2498	0,2398	0,2298	0,2198	0,2098	22
21	0,2599	0,2499	0,2399	0,2299	0,2199	0,2099	21
20	0,2600	0,2500	0,2400	0,2300	0,2200	0,2100	20
19	0,2601	0,2501	0,2401	0,2301	0,2201	0,2101	19
18	0,2602	0,2502	0,2402	0,2302	0,2202	0,2102	18
17	0,2604	0,2504	0,2403	0,2303	0,2202	0,2102	17
16	0,2605	0,2505	0,2404	0,2304	0,2203	0,2103	16
15	0,2606	0,2506	0,2405	0,2305	0,2204	0,2104	15
14	0,2607	0,2507	0,2406	0,2306	0,2205	0,2104	14
13	0,2608	0,2508	0,2407	0,2306	0,2205	0,2105	13

Продолжение таблицы 5

Темпе- ратура, °С	Содержание спирта при 20° С, % (по объему)						Темпе- ратура, °С
	26	25	24	23	22	21	
	Множители для определения объема этилового спирта						
+12	0,2609	0,2508	0,2408	0,2307	0,2206	0,2106	+12
11	0,2610	0,2509	0,2409	0,2308	0,2207	0,2106	11
10	0,2611	0,2510	0,2410	0,2309	0,2208	0,2107	10
5	0,2616	0,2515	0,2413	0,2312	0,2211	0,2110	5
4	0,2617	0,2516	0,2414	0,2312	0,2211	0,2110	4
3	0,2618	0,2516	0,2414	0,2313	0,2212	0,2111	3
2	0,2618	0,2517	0,2415	0,2314	0,2212	0,2111	2
1	0,2618	0,2518	0,2416	0,2314	0,2213	0,2111	1
0	0,2620	0,2518	0,2416	0,23146	0,2214	0,2112	0
-1	0,2621	0,2519	0,2417	0,2316	0,2214	0,2112	-1
2	0,2622	0,2519	0,2417	0,2315	0,2214	0,2112	2
3	0,2622	0,2520	0,2418	0,2316	0,2214	0,2112	3

Объем спирта при 20 °С, содержащегося в 1 кг водно-спиртового раствора в зависимости от объемного содержания спирта в растворе при температуре плюс 20 °С.

Таблица 6

Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)	Десятые доли процента содержания спирта при 20 °С										Содержание спирта при 20 °С, % (по объему)
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	Объем спирта в литрах в кг раствора										
84	0,9919	0,9934	0,9950	0,9965	0,9981	0,9996	1,0011	1,0027	1,0042	1,0058	84
85	1,0073	1,0088	1,0104	1,0120	1,0135	1,0150	1,0166	1,0182	1,0197	1,0212	85
86	1,0228	1,0244	1,0259	1,0275	1,0290	1,0306	1,0322	1,0337	1,0353	1,0368	86
87	1,0384	1,0400	1,0416	1,0432	1,0448	1,0464	1,0479	1,0495	1,0511	1,0527	87
88	1,0543	1,0559	1,0575	1,0591	1,0607	1,0624	1,0640	1,0656	1,0672	1,0688	88
89	1,0704	1,0720	1,0737	1,0753	1,0769	1,0768	1,0802	1,0818	1,0834	1,0851	89
90	1,0867	1,0884	1,0900	1,0917	1,0933	1,0950	1,0967	1,0983	1,1000	1,1016	90
91	1,1033	1,1050	1,1066	1,1083	1,1100	1,1116	1,1133	1,1150	1,1167	1,1183	91
92	1,12	1,1217	1,1234	1,1251	1,1268	1,1286	1,130	1,1320	1,1337	1,1354	92
93	1,1371	1,1388	1,1406	1,1423	1,1441	1,1458	1,1475	1,1493	1,1510	1,1528	93
94	1,1545	1,1563	1,1581	1,1598	1,1616	1,1634	1,1652	1,1670	1,1687	1,1705	94
95	1,1723	1,1741	1,1759	1,1778	1,1796	1,1814	1,1832	1,1850	1,1869	1,1887	95
96	1,1905	1,1924	1,1942	1,1961	1,1979	1,1998	1,2017	1,2035	1,2054	1,2072	96
97	1,2091	1,211	1,2129	0,2148	0,2167	0,2186	0,2205	0,2225	1,2244	0,2263	97
98	1,2282	1,2302	0,2322	0,2342	0,2362	0,2382	0,2401	0,2421	0,2441	0,2461	98
99	0,2481	1,2502	0,2522	1,2543	0,2563	0,2584	0,2605	0,2625	0,2646	0,2666	99
100	1,2687	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверко-Антонович, И. Ю. Методы исследования свойств полимеров : учеб. пособие / И. Ю. Аверко-Антонович, Р. Т. Бикмуллин. – Казань : КГТУ, 2002. – 76 с.

2. Аксельруд, Г. А. Экстракция из твердых тел и растворение при импульсном воздействии среды / Г. А. Аксельруд, И. Н. Фиклистов, О. М. Креховецкий // Совершенствование теории и техники экстрагирования из твердых материалов с целью создания высокоэффективных автоматизированных экстрактов. – К., 1974. – С. 32–33.

3. Балабудкин, М. А. О совершенствовании технологии экстрагирования путем применения аппаратов роторно-пульсационного типа / М. А. Балабудкин, М. В. Леквеишвили, Г. Н. Борисов // Совершенствование теории и практики техники экстрагирования из твердых материалов с целью создания высокоэффективных автоматизированных экстракторов. – К., 1974. – С. 117–119.

4. Балабудкин, М. А. Совершенствование технологии изготовления лекарств путем применения роторно-пульсационных аппаратов / М. А. Балабудкин // Хим.-фармац. журн. – 1978. – № 5. – С. 114–117.

5. Башура, Г. С. Роль вспомогательных веществ в создании аэрозолей и мягких лекарственных средств / Г. С. Башура, Л. И. Драник // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов : тез. докл. науч.-практ. конф. – Х., 1990. – С. 51–52.

6. Береговых, В. В. Нормирование фармацевтического производства / В. В. Береговых, А. П. Мешковский. – М., 2001. – 527 с.

7. Бобылев, Р. В. Об экстрагировании растительного сырья в турбулентном потоке экстрагента / Р. В. Бобылев // Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. – М., 1971. – С. 46–50.

8. Борзунов, Е. Е. Исследование в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ : дис. ... д-ра фармацевт. наук / Е. Е. Борзунов – К., 1971. – 456 с.

9. Борзунов, Є. Є. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів / Є. Є. Борзунов, А. Н. Дашевський // Фармац. журн. – 1994. – № 2. – С. 62–68.

10. Вайсман, Г. А. Хранение медикаментов и изготовление лекарственных форм для инъекций / Г. А. Вайсман. – Х. : Здоров'я, 1972. – 164 с.

11. Виробництво таблеток. Повідомл. III. Виробництво таблеток методом прямого пресування / Т. А. Грошовий, Є. Є. Борзунов, С. М. Гурєєва та ін. // Фармац. журн. – 1994. – № 4. – С. 79–84.

12. Власова, В. Ф. Опыт применения вибрационного прибора для получения извлечений из лекарственного сырья / В. Ф. Власова, К. И. Калугина, Н. Л. Левитте // Лекарственные и сырьевые ресурсы Иркутской области. – Иркутск, 1968. – Т. 5. – С. 114–121.

13. Воловик, Н. В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – № 3. – С. 51.

14. Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів / М. О. Ляпунов, Н. В. Воловик, О. П. Безугла та ін. // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 55–61.

15. Георгиевский, В. П. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств / В. П. Георгиевский, А. И. Гризодуб // Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. – Х. : РИРЕГ, 1996. – Т. 1. – С. 412–520.

16. Гончаренко, Г. К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья / Г. К. Гончаренко. – Х., 1972. – 50 с.

17. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
18. Грецкий, В. М. Носители лекарственных веществ в мазях / В. М. Грецкий, Г. В. Цагарейшвили. – Тбилиси : Мецниереба, 1979. – 203 с.
19. Грецкий, В. М. Основы для медицинских мазей / В. М. Грецкий. – М. : Медицина, 1975. – 56 с.
20. Groshovyy, T. A. Производство таблеток, покрытых оболочками / Т. А. Грошовый, Ю. Б. Борисенко, Н. С. Гуреева // Хим.-фармац. журн. – 1990. – № 4. – С. 62–65.
21. Грядунова, Г. П. Лекарственные средства в аэрозольной упаковке / Г. П. Грядунова, Г. С. Башура, В. Я. Лебеденко. – М. : ММИ, 1980. – 32 с.
22. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
23. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х. : РІРЕГ, 2007. – 520 с.
24. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
25. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 3. – Х. : РІРЕГ, 2009. – 280 с.
26. Дмитриевский, Д. И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров : дис. ... д-ра фармац. наук / Д. И. Дмитриевский – Х., 1982. – 424 с.

27. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довідк. посіб. / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. – Львів : Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.
28. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.
29. Коротинюк, Р. С. До питання виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування / І. С. Коротинюк, В. В. Руденко, І. Г. Власенко // Фармац. журн. – № 1. – 2006. – С. 42–47.
30. Кузин, М. И. Местное медикаментозное лечение гнойных ран : метод. рекоменд. / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко, Б. М. Даценко. – М. : МЗ СССР, 1985. – 18 с.
31. Кулага, В. В. Лечение заболеваний кожи / В. В. Кулага, И. М. Романенко. – К. : Здоров'я, 1988. – 304 с.
32. Лікарські засоби. Валідація процесів : настанова 42-3.5:2004 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2004. – 32 с.
33. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42-3.6:2004 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2004. – 32 с.
34. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності : настанова 42-7.1:2005 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2005. – 36 с.
35. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова 42-01:2001 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2001. – 36 с.
36. Лікарські засоби. Технологічний процес : настанова 42-01:2003 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2003. – 32 с.

37. Лысокобылка, А. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ / А. А. Лысокобылка, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 1–7.

38. Ляпунов, А. Н. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / А. Н. Ляпунов // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 22–24.

39. Ляпунов, Н. А. Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия : дис. ... д-ра фармац. наук / Н. А. Ляпунов. – Х., 1989. – 482 с.

40. Ляпунова, О. А. Разработка технологии пенных препаратов в аэрозольной упаковке для применения в проктологии : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. фармац. наук / О. А. Ляпунова. – Х., 1986. – 24 с.

41. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

42. Махкамов, С. М. Основы таблеточного производства / С. М. Махкамов. – Ташкент, 1974. – С. 84–120.

43. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Изд-во Новая волна, 2000. – Т.1. – 540 с.

44. Муравьев, И. А. Технология лекарств / И. А. Муравьев. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1980. – 704 с.

45. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / под. ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглого; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К. : Морион, 1999. – 896 с.

46. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : Морион, 2001. – 472 с.

47. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. проф. В. Л. Багировой, проф. В. А. Северцева. – СПб., 2001. – 223 с.

48. Никитюк, В. Г. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 4. – С. 22–24.

49. Никитюк, В. Г. Место капсулированных препаратов среди номенклатуры лекарственных средств. Их развитие в Украине / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 5. – С. 20–21.

50. Никитюк, В. Г. Основные направления работы сектора капсулированных и сектора суппозиторных лекарственных форм ГНЦЛС / В. Г. Никитюк, Н. Г. Козлова // Провизор. – 2000. – № 16. – С. 9–10.

51. Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс : навч. посіб. для аудиторної та позааудиторної роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д. І. Дмитрієвський, Г. Д. Сліпченко, І. М. Грубник та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2007. – 96 с.

52. О применении аппарата роторно-пульсационного типа для интенсификации экстракции инсулина / М. А. Балабудкин, В. М. Царенков, Л. П. Игнатьева и др. // Хим.-фармац. журн. – 1973. – № 5. – С. 37–39.

53. Особенности процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья двухфазными системами экстрагентов, содержащими компоненты суппозиторных основ / Ю. Т. Демченко, И. Е. Каухова, В. А. Вайнштейн, Т. Х. Чибиляев // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 11. – С. 30–34.

54. Пашнев, П. Д. Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и исследование : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня д-ра фармац. наук / П. Д. Пашнев. – Х., 1992. – 56 с.

55. Перцев, І. М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України / І. М. Перцев, В. В. Постольник, О. Л. Халєєва // Вісник фармації. – 2001. – № 1. – С. 43–49.

56. Поверхностно-активные вещества и композиции : справ. / під ред. М. Ю. Плетнева. – М. : Фирма Кламель, 2002. – 768 с.

57. Поветкин, С. О. Розробка складу, технології та дослідження супозиторіїв з олією розторопші : дис... канд. фармац. наук / С. О. Поветкин. – Х., 2008. – 124 с.

58. Покрывание таблеток защитными пленками в аппаратах с псевдооживленным слоем / Н. И. Рошин, Л. С. Ефимова, С. А. Минина, С. А. Плюшкин. – М. : Медицина, 1984. – С. 48–54.

59. Полимеры в фармации / под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. – М. : Медицина, 1995. – 256 с.

60. Попова, Т. П. Деякі загальні закономірності екстрагування діючих речовин з лікарської рослинної сировини. Повідомлення 1. / Т. П. Попова, В. І. Литвиненко // Фармац. журн. – 1999. – № 4. – С. 75–77.

61. Приготовление водных извлечений при помощи турбо- или вихревой экстракции. Сообщ. I. Извлечение из листьев толокнянки и корней первоцвета / Н. Вейдерпасс, Л. Кирш, Э. Кейх и др. // Ученые записки Тартуск. ун-та. – 1971. – Вып. 270. – С. 80.

62. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества : метод. указания / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. И. Гризодуб и др. – К. : Госкоммедбиопрот Украины, 1997. – 219 с.

63. Проксанолаы – вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / Г. С. Башура, Н. А. Ляпунов, А. Г. Башура и др. // Фармаком. – 1994. – № 8-9. – С. 8–14.
64. Промышленная технология лекарств : учеб. в 2-х т. / под ред. В. И. Чуешова. – Х. : Основа: Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 1. – 560 с.
65. Промышленная технология лекарств : учеб. в 2-х т. / В. И. Чуешов, Н. Е. Чернов, Л. Н. Хохлова и др. / под ред. проф. В. И. Чуешова. – Х. : Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 2 – 704 с.
66. Пятигорская, Н. В. Лицензирование производства лекарственных средств / Н. В. Пятигорская, В. Л. Багирова, В. В. Береговых. – М., 2004. – 119 с.
67. Рауст, П. Аэрозоли / П. Рауст. – М. : Мир, 1987. – 280 с.
68. Романова, Я. Ю. Розробка та стандартизація складу і технології виробництва суппозиторіїв для лікування туберкульозу : дис. ... канд. фармацевт. наук / Я. Ю. Романова. – Х., 2004. – 172 с.
69. Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 40 с.
70. Руководство 42-3.2:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости / В. Георгиевский, Н. Ляпунов, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 92 с.
71. Руководство 42-3.3:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности / В. Георгиевский, Н. Ляпунов, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 6 с.
72. Руководство 42-3.4:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 32 с.

73. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н. Г. Козлова, Я. Ю. Романова, Е. Е. Замарева и др. // Фармаком. – 2005. – № 2-3. – С. 25–30.

74. Столпер, Ю. М. Розробка та стандартизація вагінальних суппозиторіїв антимікробної дії : дис. ... канд. фармац. наук / Ю. М. Столпер. – Х., 2008. – 216 с.

75. Столыпин, В. Ф. Исходные материалы для производства лекарственных средств : учебн.-метод. пособ. / В. Ф. Столыпин, Л. Л. Гурарий / под ред. чл.-кор., проф. В. В. Береговых. – М., 2003. – 571 с.

76. Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів / В. М. Ковальов, В. І. Литвиненко, Т. І. Ісакова, І. С. Шмараєва // Фітотерапія в Україні. – 1999. – №3-4. – С. 72–74.

77. Тенцова, А. И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А. И. Тенцова, В. М. Грецкий. – М. : Медицина, 1980. – 192 с.

78. Тенцова, А. И. Лекарственная форма и терапевтическая активность лекарств / А. И. Тенцова, И. С. Аджихин. – М. : Медицина, 1974. – 336 с.

79. Теория и практика местного лечения гнойных ран (проблемы лекарственной терапии) / под ред. проф. Б. М. Даценко. – К. : Здоров'я, 1995. – 384 с.

80. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х. : РИРЕГ, 1996. – 784 с.

81. Технология лекарственных форм : в 2-х т. / Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон и др. / под ред. Т. С. Кондратьевой. – М. : Медицина, 1991. – Т. 1. – 496 с.

82. Технология лекарственных форм : в 2-х т. / Р. В. Бобылев, Г. П. Прядунова, Л. А. Иванова и др. / под ред. Л. А. Ивановой. – М. : Медицина, 1991. – Т. 2. – 543 с.

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

84. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. / за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

85. Тихонов, О. Актуальність створення ректальних лікарських форм / О. Тихонов, В. Якущенко, Л. Шульга // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 4. – С. 24–27.

86. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств : учеб. для слушателей ин-тов, фак. повышения квалификации специалистов фармации : в 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. / под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. – Х. : Изд-во УкрФа, 1999. – Т. 1. – 464 с.; Т. 2. – 448 с.

87. Фармацевтический сектор: общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в Европейском Союзе / Авт.-сост.: В. А. Усенко, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая и др. – К. : МОРИОН, 2002. – 256 с.

88. Фармацевтический сектор: основы законодательства в Европейском Союзе / Н. А. Ляпунов, В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий, Е. П. Безуглая. – К. : Морион, 2002. – 96 с.

89. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пиминов, М. М. Слободянюк та ін. / за ред. І. М. Перцева : 2-ге вид., перероб. та доп. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.

90. Халеева, Е. Л. Инфузионные лекарственные препараты для парентерального применения на фармацевтических рынках Украины / Е. Л.

Халеева, С. А. Тихонова, А. Л. Печенежская // Провизор. – № 1. – 2005. – С. 13–14.

91. Хеннинг, Т. Полиэтиленгликоли и фармацевтическая промышленность / Т. Хеннинг // SÖFW-J. – 2002. – № 1. – С. 24–27.

92. Хишова, О. М. Определение сыпучести растительных материалов // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 12. – С. 15–17.

93. Цагарейшвили, Г. В. Биофармацевтические аспекты создания мягких лекарственных форм / Г. В. Цагарейшвили, В. А. Головкин, Т. А. Грошовой. – Тбилиси : Мецниереба, 1987. – 263 с.

94. Цагарейшвили, Г. В. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения / Г. В. Цагарейшвили, Г. С. Башура. – Тбилиси : Мецниереба, 1969. – 97 с.

95. Чистые помещения / под ред. А. Е. Федотова : 2-е изд., перераб. и доп. – М.: АСИНКОМ, 2003. – 576 с.

96. Aiedeh, K. M. Evaluation of chitosan succinate and chitosan phthalate as enteric coating polymers for diclofenac sodium tablets / K. M. Aiedeh, M. O. Taha, H. Al-Khatib // J. Drug Deliv. Sci. and Technol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 207–211.

97. All about the hard gelatin capsule / Basel: Capsugel, 1999. – 48 p.

98. Allen, L. V. Compounding suppositories. Part I : Theoretical considerations / L. V. Allen // Int. J. Pharm. Compound. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 289–293; 324–325.

99. Allen, L. V. Compounding suppositories. Part II: Extemporaneous preparation / L. V. Allen // Int. J. Pharm. Compound. – 2000. – Vol. 4, № 5. – P. 372–373; 404–405.

100. Current good manufacturing practice in manufacturing processing, packing and holding of drugs. Current good manufacturing practice for finished pharmaceutical // Code of Federal Regulations. – Washington, 1992. – Vol. 21., Pt. 210, 211. – P. 25–29.

101. El-Gazayerly Omaima, N. Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets / N. El-Gazayerly Omaima // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 241–246.
102. Ethylene glycol // Eur. Chem. News. – 2002. – Vol. 77, № 2012. – P. 16.
103. European Pharmacopoeia. – 5 th ed. – Strasbourg : Council of Europe, 2004. – 1950 p.
104. Grahem, N. B. Hidrogels for controlled drug deliverill biomaterials / N. B. Grahem, M. E. Meneili // Ind. J. Pharm. Sci. – 1984. – Vol. 5, № 3. – P. 27–36.
105. Gupta, P. J. Suppositories in anal disorders: a review / P. J. Gupta // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 165–170.
106. Higgins, D. Administering a suppository / D. Higgins // Nurs Times. – 2007. – Vol. 103, № 10. – P. 26–27.
107. Illes, V. Extraction of rosehip fruit by supercritical CO₂ and propane / V. Illes // J. of Supercritical Fluids. – 1997. – Vol. 10, № 3. – P. 209–218.
108. Provost, Ch. Transperant oil – water gels: Study of some physicochemical and biopharmaceutical characteristics. Part 3. Viscosity and conductivity measurements / Ch. Provost, H. Herbots, R. Kinget // Pharm. Industr. – 1998. – Vol. 50, № 10. – P. 1190–1195.
109. Sanders, P. A. Principles of aerosol technology / P. A. Sanders. – New-York, 1970. – 417 p.
110. Shilpa, A. Controlled delivery of drugs from alginate matrix / A. Shilpa, S. Agrawal, R. Ray Alok // J. Macromol. Sci. C. – 2003. – Vol.43, № 2. – P. 187–221.

СОДЕРЖАНИЕ

Вступление	3
Содержание программы дисциплины «Промышленная технология лекарственных средств»	6
Лабораторное занятие №1. Нормативно-техническая документация. Материальный баланс. Валидация производства.....	12
Лабораторное занятие №2. Производство настоек	26
Лабораторное занятие №3. Спиртометрия. Рекуперация и ректификация этанола.....	39
Лабораторное занятие №4. Экстракты. Производство жидких экстрактов.....	54
Лабораторное занятие №5. Производство густых и сухих экстрактов.....	66
Лабораторное занятие №6. Состав ампульного стекла, определения его качества. Подготовка ампул к наполнению. Требования GMP к производству препаратов для парентерального применения.....	83
Лабораторное занятие №7. Приготовление растворов для инъекций, не требующих стабилизации.....	93
Лабораторное занятие №8. Приготовление растворов для инъекций со стабилизаторами.....	108
Лабораторное занятие №9. Производство растворов для инъекций, приготавливаемых без тепловой стерилизации (асептически). Масляные растворы.....	123
Лабораторное занятие №10. Производство инфузионных лекарственных препаратов.....	133
Лабораторное занятие №11. Производство офтальмологических лекарственных форм.....	152
Лабораторное занятие №12. Фармацевтические препараты, находящиеся под давлением.....	168
Лабораторное занятие №13. Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств сыпучих материалов в производстве таблеток.....	183
Лабораторное занятие №14. Получение таблеток с использованием метода прямого прессования.....	197
Лабораторное занятие №15. Получение таблеток с использованием грануляции.....	207
	225

Лабораторное занятие №16. Покрытие таблеток оболочками – пленочными, дражированными и прессованными.....	
Лабораторное занятие №17. Контроль качества таблетированных препаратов.....	240
Лабораторное занятие №18. Капсулы. Производство. Контроль качества.....	254
Лабораторное занятие №19. Производство мягких лекарственных средств - мазей, гелей, линиментов.....	272
Лабораторное занятие №20. Промышленное производство суппозиторий.....	290
Лабораторное занятие №21. Промышленное производство пластырей медицинских.....	301
Приложение 1. Основные виды нормативной документации.....	293
Приложение 2. Технологические блок-схемы.....	318
Приложение 3. Алкоголеметрические таблицы.....	333
Литература	376

Рубан Елена Анатольевна,
Дмитриевский Дмитрий Иванович,
Хохлова Лариса Николаевна,
Маслий Юлия Сергеевна,
Слипченко Галина Дмитриевна,
Пашнев Пётр Дмитриевич,
Рыбачук Василий Дмитриевич,
Бобрицкая Лариса Александровна,
Гриценко Вита Ивановна,
Спиридонов Сергей Владимирович,
Пуляев Денис Сергеевич
Ковалевская Инна Вячеславовна
Пономаренко Татьяна Александровна

ПРАКТИКУМ
ПО ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»

На русском языке

Издательство Национального фармацевтического университета
Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53.