

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Частина III

**ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОЧНИХ, ВУШНИХ
ТА НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ
ПІД ТИСКОМ**

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до лабораторних робіт
для здобувачів вищої освіти
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

ОДЕСА
ОНУ
2023

УДК: 615.45.014(075)

П81

Укладачі:

О. І. Александрова, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків.

А. М. І. Шкодовська, аспірант кафедри органічної та фармацевтичної хімії.

Рецензенти:

О. М. Гузенко, кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;

Л. В. Еберле, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

*Рекомендовано вченою радою
факультету хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 8 від 12 травня 2023 р.*

П81 **Промислова** технологія лікарських засобів. Частина III. Промислове виробництво очних, вушних та назальних лікарських форм. Промислове виробництво препаратів під тиском [Електронний ресурс] : електрон. метод. вказівки до лаб. робіт для здобувачів вищої освіти спец. 226 «Фармація, промислова фармація» /уклад.: О. І. Александрова, А. М. І. Шкодовська – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 49 с. – 1,4 МБ.

В методичних вказівках представлено структурований матеріал з дисципліни «Промислова технологія ліків» для очних, вушних та назальних лікарських форм та препаратів під тиском. Видання призначено для виконання лабораторних занять, включає мету, інформативний матеріал, контрольні питання, лабораторні та практичні завдання.

УДК: 615.45.014(075)

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ ВИКОНАННІ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ	5
ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 1. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОЧНИХ, ВУШНИХ ТА НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ	6
ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 2. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ПІД ТИСКОМ	30
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ...	48

ПЕРЕДМОВА

«Промислова технологія лікарських засобів» вивчає теоретичні та практичні основи виготовлення лікарських препаратів в умовах промислового виробництва; знайомить з обладнанням та апаратурою, що застосовується на фармацевтичних підприємствах; визначає відповідні умови проведення технологічного процесу виготовлення ліків; вивчає перспективи розвитку промислового виробництва готових лікарських препаратів.

В основу фармацевтичного виробництва покладено широке використання машин, апаратів, потокових механізованих і автоматизованих ліній. Особливістю виробництва ліків є профілізація його в межах галузі, тобто створення спеціалізованих підприємств з випуску обмеженої кількості типів продукції.

Спеціалізація підприємств дозволяє сконцентрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво новітніх досягнень науки і практики та удосконалювати якість продукції.

Методичні вказівки до лабораторних робіт допомагають в засвоєнні здобувачами вищої освіти теоретичних основ і практичних умінь та навичок виготовлення очних, вушних та назальних лікарських форм, а також препаратів під тиском в умовах промислового виробництва відповідно до вимог належної виробничої практики. Лабораторні роботи, які представлені в методичних вказівках, належать до змістового модуля 2 у викладанні дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів».

ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ ВИКОНАННІ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

Правила роботи в лабораторії

Перед початком виконання лабораторних завдань студенти повинні ознайомитися з правилами роботи для працюючих у лабораторії, інструкціями з техніки безпеки та охорони праці, планом протипожежних заходів.

- Студенти повинні обов'язково підтримувати чистоту та порядок у лабораторії. Працювати дозволяється тільки у халаті.
- На робочому столі мають знаходитися лише предмети, які необхідні для проведення досліджень.
- Виконання лабораторних завдань дозволяється після попередньої підготовки. Викладач контролює готовність студентів до виконання лабораторних робіт.
- Не дозволяється виносити з лабораторії будь-які реактиви та проводити додаткові досліди без погодження з викладачем.
- Після закінчення роботи ретельно вимити використаний посуд, привести в порядок робоче місце, вимкнути газ, воду та електричні прилади.

Заходи безпеки під час роботи в лабораторії

1. Під час роботи у лабораторії необхідно точно дотримуватися всіх заходів безпеки згідно з правилами та інструкціями.
2. Роботу з концентрованими кислотами та іншими речовинами, які виділяють їдкі або отруйні випари, а також із речовинами та розчинами, що мають сильний неприємний запах, проводять під тягою.
3. При порізах пересвідчитися, що в рані не залишилося уламків скла, обробити її розчином йоду і перев'язати.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 1

ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОЧНИХ, ВУШНИХ ТА НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Мета роботи: вивчити технологію виробництва очних вушних і назальних лікарських форм (очних крапель, мазей і т. д.); навчитись раціонально підбирати обладнання, проводити контроль якості, пакування та маркування готової продукції, скласти технологічну схему виробництва.

Інформативний ресурс

Відповідно до визначення ДФУ **очні лікарські засоби** – це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок.

Назальні краплі та рідкі аерозолі – це розчини, емульсії або суспензії, призначені для інстиляції або впорскування в носову порожнину для отримання загального або місцевого ефекту.

Назальні препарати призначені для застосування при тяжких ушкодженнях частин носа або перед операцією, мають бути стерильними.

Вушні краплі, промивання та аерозолі являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для накопчування, розпилення в слуховий отвір або для промивання вуха без прояву небезпечного тиску на барабанну перетинку.

Вушні краплі можуть бути введені в слуховий прохід за допомогою тампона, змоченого препаратом.

Загальні вимоги, що пред'являються до очних, вушних і назальних лікарських форм:

- апірогенність;
- стерильність;
- стабільність;
- відсутність механічних включень.

Специфічні вимоги. Вони не повинні пошкоджувати тканини і не порушувати функції зору, вуха, дихальних шляхів. Ці препарати не

повинні бути токсичними, не викликати сенсibiliзацію організму при повторних застосуваннях, не дратувати судинну стінку і не викликати емболію (гостре закриття просвіту (обтурація) кровоносної судини з порушенням кровопостачання тканини або органу), їх фізико-хімічні властивості мають бути стабільними. Багато препаратів для очей, носа і вуха обов'язки обов'язково повинні бути ізотонічними, ізоіонічними, ізогідрічними.

Очні лікарські засоби

Серед різноманітного асортименту лікарських засобів, які використовує сучасна наукова медицина, лікарські форми для очей займають особливе місце, а їх виробництво є предметом окремого розділу фармацевтичної технології. Це пояснюється як унікальними особливостями органу зору людини (своєрідність будови і властивостей), так і специфічними механізмами всмоктування, розподілу і взаємодії лікарських речовин з різними тканинами і рідинами очі.

Уразливість очних тканин, велика кількість захворювань органів зору людини (абсцесів повіки і очної ямки, блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших захворювань) зумовили необхідність створення і постійного вдосконалення препаратів, які застосовують в офтальмологічній практиці.

Очні лікарські засоби класифікують наступним чином:

- очні краплі;
- очні примочки;
- очні м'які лікарські середовища;
- очні вставки.

Крім того, до них також відносяться:

- офтальмологічні ін'єкції:
 - а) субкон'юнктивальні, які вводять в кон'юнктивальний мішок, звідки лікарська речовина дифундує через склеру в очі;
 - б) ретробульбарні, які вводять за очне яблуко;
- очні спреї;

- мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки;
- рідини для обробки контактних лінз – стерильні, зволожуючі та дезінфікуючі водні розчини для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, які використовуються для досліджень очей.

Також очні лікарські препарати класифікують за агрегатним станом готового лікарського засобу (рис. 1).

До очних лікарських форм пред'являють такі ж вимоги, як і до ін'єкційних розчинів, вони:

- повинні бути максимально очищені від механічних і мікробних забруднень,
- повинні мати точну концентрацію лікарських речовин,
- повинні бути ізотонічними, стерильними і стабільними,
- в окремих випадках повинні мати пролонговану дію і буферні властивості.



Рис. 1. Класифікація очних лікарських засобів за агрегатним станом

Найбільш поширеними для використання очними лікарськими формами є очні краплі на водяній основі та очні мазі і гелі (рис. 2).

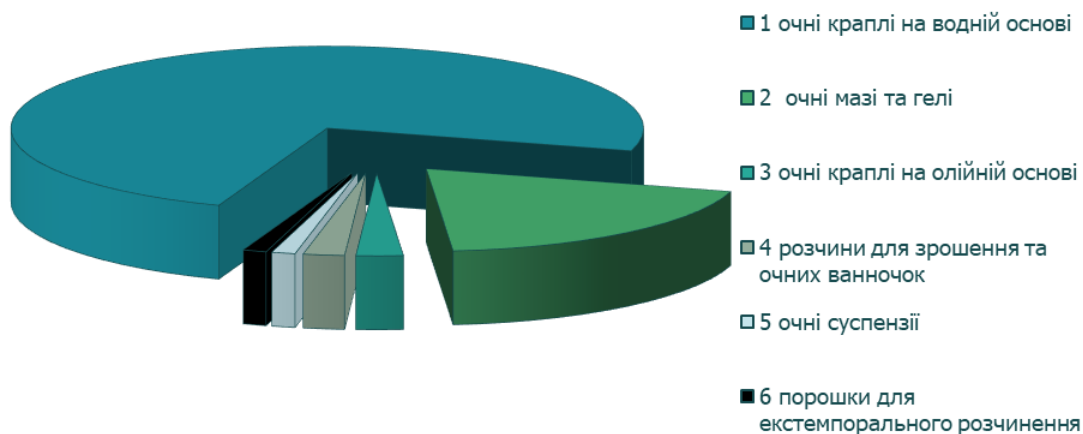


Рис. 2. Порівняльний аналіз вживаності очних лікарських форм

Більшість діючих речовин, що входять до складу препаратів для офтальмології, володіють лужними властивостями, наприклад, алкалоїди, місцеві анестетики і деякі антибіотики. Їх офтальмологічна дія визначається будовою і функціями рогівки, яка найбільш часто контактує з лікарськими речовинами. Рогівка складається з епітелію і ендотелію, між ними розташована строма. Епітеліальна тканина проникна для субстанцій гідрофобного характеру, вільних основ, але є перешкодою для електролітів у формі солей, які добре проникають через строми.

Фізіологічна область рН слізної рідини як і рН крові складає 7,4 (безболісна), область терпимості охоплює рН від 7 до 9.

Експериментально встановлено, що розчини з рН нижче 5,8 і вище 11,4 в 99 % випадків викликають подразнення ока.

Для досягнення необхідного значення рН розчинів для очей застосовуються, в основному, фосфатні, ацетатні та інші буферні розчини.

У кислій області найбільшу буферну ємність має ацетатний буфер, в лужній – боратний.

Виготовлення очних лікарських засобів здійснюють в асептичних умовах. Це обумовлено тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. У нормі слізна рідина містить лізоцим, що володіє здатністю лізувати мікроорганізми, що потрапили на кон'юнктиву, проте, при очних захворюваннях вміст лізоциму

(муромідази) в слізній рідині знижується і око виявляється недостатньо захищеним від впливу мікроорганізмів. У зв'язку з цим, умови проведення технологічного процесу виробництва і всі підготовчі операції мають бути такими ж як і у виробництві стерильних лікарських форм.

Серед офтальмологічних лікарських форм найбільшу питому вагу займають очні краплі, мазі, вставки.

Очні краплі є найбільш простою формою введення лікарських речовин при діагностиці, профілактиці та лікуванні багатьох захворювань очей.

Інстилювання проводиться крапельним способом на рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення стабільності очних крапель їх можуть випускати в сухій, стерильній формі, яка безпосередньо перед використанням розчиняється або суспендується в запропонованій стерильній рідині.

В якості розчинників для очних крапель використовують воду для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикову, мигдальну та ін.).

Необхідною умовою для промислового виробництва очних крапель є стабільність, тому що багатосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності очних крапель були досить тривалими. Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, речовини, що регулюють рН, буферні системи, антиоксиданти.

Нестійкі (в розчинах) препарати можуть випускатися у вигляді сухої речовини або тритураційних таблеток у флаконах, які розчиняють у воді для ін'єкцій або іншому стерильному розчиннику перед вживанням.

Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інстиляції викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування. Крім ізотонічності має значення рН розчинів, яке повинне знаходитися в межах 4,5–9,0.

Біологічна доступність офтальмологічних лікарських засобів в значній мірі залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в передрогівковій ділянці очей. Збільшення часу дії (пролонгування) лікарських речовин дозволяє зменшити дозу і частоту інстиляцій, нерідко уникнути побічної дії.

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні очних лікарських засобів, що не підлягають термічній обробці (стерилізації), а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, емульсії, суспензії і т. п.). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції (злипання частинок) та коалесценції (руйнування дисперсних систем). Дотримання правил асептики – єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці це досягається завдяки тому, що термолабільні речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованих розчинниках або в основі для виготовлення в стерильному посуді, додаючи за потребою консерванти і стабілізатори. Для забезпечення стерильності деякі розчини фільтрують через фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних блоках, модулях, боксах, де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речовини, готують у виробничих приміщеннях класу С або Д з обов'язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіаційною).

Пролонгування дії лікарських речовин має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Вимоги, що пред'являють до препаратів пролонгованої дії, полягають в тому, що оптимальний рівень лікарської речовини в них має забезпечуватися протягом зазначеного часу, його концентрація не повинна зазнавати значних коливань в міру вивільнення з лікарської форми, а прийоми, які використовуються для отримання ефекту пролонгації, мають бути економічними і НЕ впливати негативно на організм. Серед способів пролонгування виділяють: використання в'язких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімерних речовин в розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

Для збільшення тривалості дії лікарських речовин в очних краплях намагалися замінити воду різними оліями: стерильним риб'ячим жиром, рафінованою олією соняшниковою, однак значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. Останнім часом для заміни води були запропоновані біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження, використання яких для депонування лікарських речовин знімає шкідливі наслідки, це пов'язано з негативною дією полімерних виробів на організм. У той же час дослідження біодеструкції цих полімерів в організмі і в змодельованих середовищах є необхідним етапом на шляху вдосконалення старих і створення нових матеріалів, які здатні руйнуватися під впливом факторів зовнішнього середовища.

Перспективними розчинниками для отримання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів є розчини метилцелюлози, 25 % розчин ПЕГ-400, 0,1–0,3 % розчини мікробного полісахариду – аубазідана.

Після розчинення і стабілізації лікарської речовини здійснюється фільтрування розчину через скляний фільтр.

Вибір способу термічної стерилізації очних крапель визначається ступенем стійкості лікарських речовин в розчинах при нагріванні. Найбільш часто стерилізацію проводять парою під тиском, для розчинів термолабільних речовин – методом тиндалізації або стерильного фільтрування. Найчастіше для фасування очних крапель використовують тубик-крапельницю.

Альтернативною формою пролонгованих препаратів для очей є очні вставки.

Очні мазі призначають для змазування шкіри і країв повік або для закладання мазі за нижню повіку в кон'юнктивальний мішок.

Технологія отримання очних мазей здійснюється за стадіями та операціями, характерними для виробництва звичайних мазей. Однак існують свої особливості.

Лікарські речовини, не розчинні у мазевій основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок, бути нейтральною,

стерильною і легко розподіляється на слизовій оболонці ока. рН мазі повинно відповідати рН слізної рідини, інакше виникає сльозотеча і швидке вимивання лікарської речовини.

Очні плівки (*Membranulae ophthalmicae*) являють собою механічно міцні і тверді пластинки овальної форми з рівними краями і плоскими поверхнями завдовжки 6–9 мм, шириною 3–4,5 мм, товщиною 0,35 мм, середньою масою 0,015 г, що готуються з біорозчинних нетоксичних полімерів з лікарськими речовинами для введення в кон'юнктивальну порожнину ока.

В офтальмології очні лікарські плівки (ОЛП) використовують з метою заміни частих інстиляцій водних очних крапель і пролонговану дію лікарських речовин за рахунок подовження часу контакту.

Розчинність очних плівок з різними лікарськими речовинами визначається складом основи і може становити 35–90 хвилин. Як плівкоутворюючі використовують водні розчини похідних МЦ, ПВС, поліакриламиду.

При виробництві ОЛП контролюють такі фізико-хімічні властивості: блиск, цілісність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність і адгезію.

ОЛП фасують в пластикові пенали або блістері з ПВХ плівки і алюмінієвої фольги. Упаковки укладають в картонні коробки по 20–100 штук і стерилізують гамма-променями інтегральної дозою опромінення 20 кГр або окисом етилену.

Таким чином, ГЛП дозволили розширити можливість застосування антиглаукомікозних і противірусних засобів, спростити методику лікування, підвищити терапевтичну ефективність в порівнянні з краплями і мазями.

Очні суспензії – найтонші суспензії порошоків ЛР у водному або олійному дисперсійному середовищі.

Одержують їх дисперсійним способом, коли суспензія утворюється внаслідок поступового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної речовини (тобто її подрібнювання), або конденсаційним способом, коли утворення суспензії має місце

внаслідок збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше перебував в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дисперсності.

У разі подолання седиментаційної нестійкості суспензій і збереження в них тонких частинок одержані препарати не відчуються пацієнтом і мають такий же терапевтичний ефект, що і очні краплі.

Останнім часом у промислових умовах для отримання офтальмологічних суспензій застосовують ультразвуковий метод диспергування компонентів, при якому величина частинок, що утворилися, може досягати 3-10 мкм, а ультразвукове озвучування приводить до стерильності лікарської форми. Для підвищення стабільності при виробництві суспензій використовують співрозчинники, стабілізатори, консерванти.

Очні примочки – це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Вони мають відповідати всім вимогам, що висуваються до очних лікарських форм.

Очні примочки, що використовують при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для однократного використання.

Водні розчини очних примочок, що випускаються в багатодозових контейнерах, повинні містити антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли сам препарат виявляє достатню антимікробну дію. Вибрані консерванти мають бути сумісні з іншими інгредієнтами препарату і зберігати ефективність протягом всього періоду застосування очних примочок.

Багатодозовий контейнер може містити не більше 200 мл розчину очної примочки і використовується в стаціонарних медичних установах.

Очні спреї – це дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить розчини для вприскування в око. Розчини для

вприскування мають бути шадними, зручними та гігієнічно бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки наносяться на око безконтактним способом

Для дозувальних аерозолів невеликого об'єму (20–50 мл) як носій застосовуються азот і азот діоксид. Щоб точно дозований викид вмісту потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту повинен бути не вищим 210 кПа при 20 °С. Стерильність такої ЛФ досягається складніше, ніж інших лікарських форм для очей. Як консерванти не повинні застосовуватися четвертинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення при розпиленні.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке всмоктування лікарської речовини. Застосування спреїв і аерозолів безболісне, а завдяки високій дисперсності частинок їх використання дозволяє значно підвищувати терапевтичну ефективність ліків.

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок, їхній розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку або включена ЛР, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення.

Діюча речовина має добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протягом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їхнє завдання полягає в збільшенні часу контактування препарату і кон'юнктиви.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне контрольоване дозування ЛР, забезпечувати пролонгування їхньої дії в результаті поступового розчинення вставки в слізній рідині та збільшення часу контактування з поверхнею ока, зменшити кількість уведень препарату, підвищити його терапевтичну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування у 2–3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші способи застосування ліків утруднені або неможливі.

Контроль якості очних лікарських форм

Очні краплі згідно з ДФУ та фармакопеями провідних країн Європи контролюють за такими показниками якості: опис; ідентифікація; прозорість; кольоровість; рН; супутні домішки; об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів); стерильність; механічні включення; кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

В очних краплях, до складу яких входять речовини, що забезпечують певну в'язкість, додатково контролюють в'язкість.

Для очних крапель у вигляді олійних (масляних) розчинів додатково контролюють кислотне й перекисне числа.

Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють розмір частинок: не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити не більше 10 мл препарату.

Очні примочки мають бути прозорими, вільними від частинок та стерильними. На етикетні багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання препарату після розкриття контейнера, який немає перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м'які лікарські засоби повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Додатково очні мазі контролюють за такими показниками якості: маса вмісту контейнера, металеві частинки, стерильність, герметичність контейнера.

Для **очних мазей**, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють кислотне й перекисне числа. Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати випробування на розмір частинок (не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм).

Для **очних лікарських вставок** проводять контроль відповідності до вимог статті «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» визначають; дозу діючої речовини, що вивільняється за одиницю часу; стерильність, розчинність (для розчинних і біорозчинних вставок); фізико-хімічні

властивості (прозорість, суцільність, жорсткість поверхні, еластичність, міцність та інші показники).

Технологія виготовлення очних крапель

Технологія виготовлення очних крапель практично повністю повторює загальну технологію виробництва парентеральних розчинів у флаконах (рис. 3).

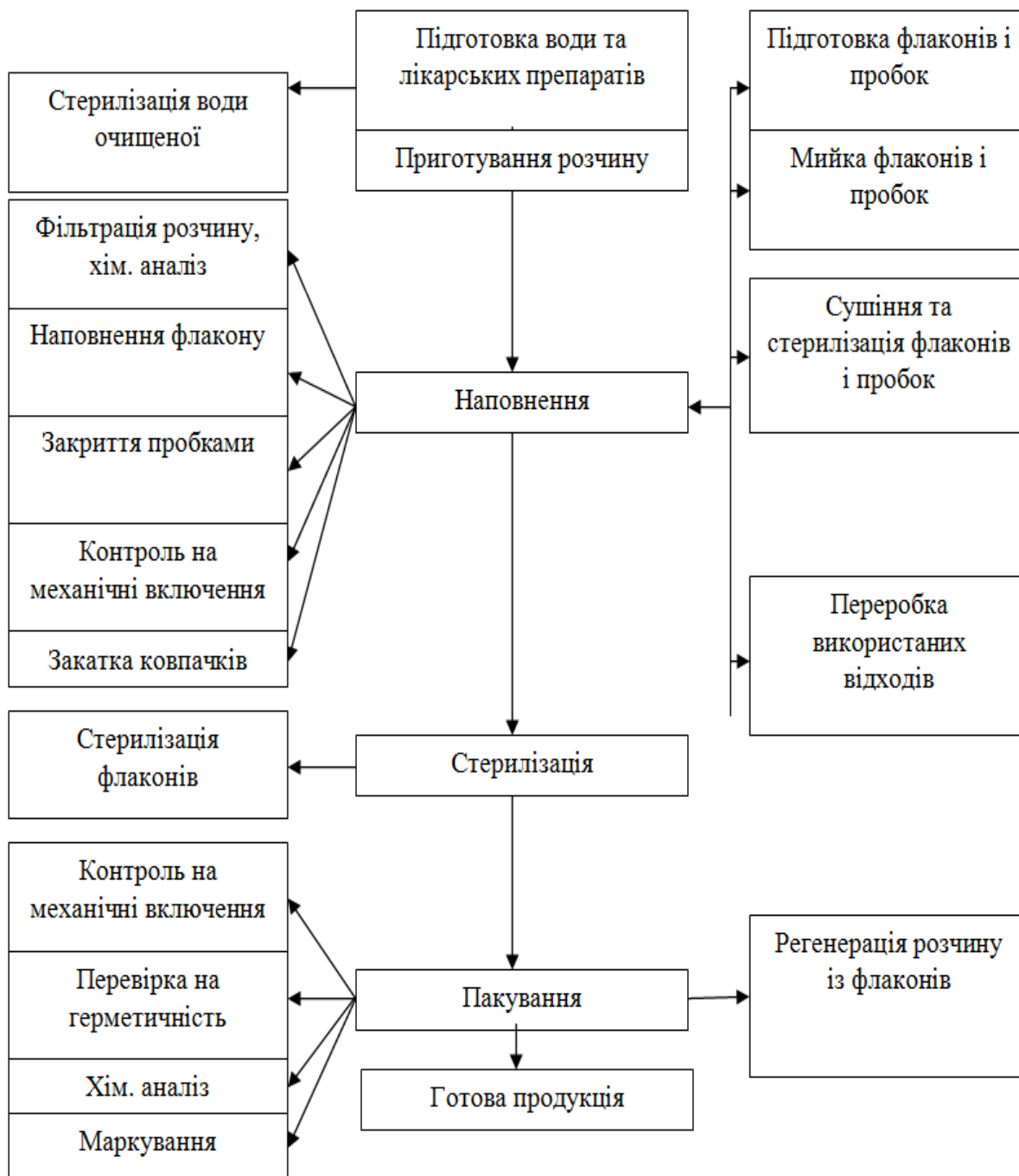


Рис. 3. Технологічна схема виготовлення очних лікарських крапель

Поширеним видом первинного пакування очних крапель є флакон скляний місткістю 5–10 мл, закупорений гумовою пробкою і металевим ковпачком, з прикладеним до нього спеціальним дозувальним пристроєм. Після розкриття флакона хворий самостійно фіксує полімерну крапельницю.

Певним успіхом користуються флакони, забезпечені гвинтовими піпетками з центральним або примусовим краплеутворювачем, але вони також мають деякі вади. Так, виникає небезпека, що піпетки можуть стикатися з поверхнею забруднених предметів й інфікувати розчин; діти легко можуть розкрити флакон; скляний флакон може піддаватися процесу вилужування, а значний об'єм вмісту флакона не можна використати упродовж 3–5 днів, що призводить до нераціонального використання ЛР або мікробної контамінації розчину.

Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися другий напрям виробництва очних розчинів – у полімерних контейнерах. Полімерне пакування дозволяє ще на стадіях виробництва ізолювати ЛР від дії шкідливих чинників навколишнього середовища і надійно забезпечити її стерильність та стабільність та донести ЛФ безпосередньо до застосування без порушення її герметичності.

Схема експерименту

1. Приготування очних крапель розчину сульфацила натрію

Виробнича рецептура а Solutionis Sulfacilli natrii

Очні краплі сульфацил натрію 30 % у флаконах по 5 або 10 мл

Таблиця 1

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Сульфацил натрію	ДФ X, с. 653	99,0	300,0

2.	Натрію метабісульфіт	ДФУ, вип. 1, с. 420 ДФ Х, с. 895 ДСТУ 11683-76	Вміст натрію бісульфіту в перерахунку на SO ₂ не менше 20,5 %	5,0
3.	Натрію гідроксид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 411 ДСТУ 4328-77	до рН 7,7-8,0	
4.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	рН 5,0-6,8	до 1 л
5.	Флакони	ДСТУ 107-82-85 1-450-1-НС-2		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна або зі злегка жовтуватим відтінком рідина. рН розчину 7,7. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – в захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: препарат антибактеріальної дії.

Короткий опис технології отримання 30 % розчину сульфацил натрію у флаконах по 5 або 10 мл

Склад (ДФ Х, с. 319):

Сульфацил натрію – 300,0 г

Натрію метабісульфіт – 5,0 г

Розчин натрію гідроксиду 1 М – до рН 7,7-8,0

Вода для ін'єкцій – до 1 л

Робочий пропис:

Сульфацил натрію – 30,0 г

Натрію метабісульфіт – 0,5 г

Розчин натрію гідроксиду 1 М – до рН 7,7-8,0

Вода для ін'єкцій – до 100 мл

Приготування. Технологічний процес починають з мийки, сушки і стерилізації 5 флаконів з нейтрального скла. Зовнішнє миття

флаконів проводять водою демінералізованою душовим методом. Внутрішнє миття здійснюють вакуумним способом.

Сушать і стерилізують флакони в сушильній шафі при температурі 180–200 °С не менше 20 хв.

Гумові пробки кип'ятять при 100 °С протягом 1 год., промивають знесоленої водою і обполіскують свіжоперегнаною водою очищеною до негативної реакції на іони Cl^- , сушать, в закритій ємності передають на закупорювання флаконів.

Металеві ковпачки також попередньо миють і сушать.

Приготування розчину проводять згідно з робочим прописом. В асептичних умовах відважують необхідну кількість натрію метабісульфіту, розчиняють у стерильній мірній ємності в половинній кількості води для ін'єкцій, додають 1 М розчин натрію гідроксиду до рН 7,7–8,0. Потім розраховану кількість сульфацил натрію розчиняють при постійному перемішуванні в розчині натрію метабісульфіту і натрію гідроксиду, після чого об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом сульфацил натрію і рН.

Вміст сульфацил натрію в розчині повинен бути 29,0–30,9 %. рН розчину 7,5–8,5 (потенціометрично).

Фільтрування розчину відбувається через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Фасування розчину у флакони здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення. Флакони закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками, які обкатують на закаточній машині.

Флакони стерилізують при температурі 100 °С протягом 30 хв., після чого їх піддають контролю на норми наповнення; герметичність; відсутність механічних включень.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – проводять згідно з відповідною НД.

Маркування та пакування (див. інформаційний матеріал «Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації», «Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами»).

2. Приготування очних крапель розчину цинку сульфату з кислотою борною

Виробнича рецептура a Solutionis Zinci Sulfatis et Acidi boricі

Очні краплі цинку сульфату 0,25 % або 0,5 % і кислоти борної 2 % у флаконах по 10 мл

Таблиця 2

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Цинку сульфат	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 484; ДФ Х, с. 739	99,5 %	2,5
2.	Кислота борна	ДФУ, вип. 1, с. 392; ДФ Х, с. 46	99,5 %	20,0
3.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0-6,8	до 1 л
4.	Флакони	ГОСТ 107-82-85 1-450-1-НС-2		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна рідина. рН розчину 4,5-5,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 1 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – список Б, в прохолодному захищеному від світла місці.

Застосування: очні краплі з антисептичною дією

Короткий опис технології отримання я 0,25 % цинку сульфату і 2 % кислоти борної у флаконах по 10 мл

Склад (ФС 42-124-72):

Цинку сульфат – 2,5 г

Кислота борна – 20,0 г

Вода для ін'єкцій – до 1 л

Робочий пропис:

Цинку сульфат – 0,25 г

Кислота борна – 2,0 г

Вода для ін'єкцій – до 100 мл

Приготування. Мийку, сушку і стерилізацію 5 флаконів з нейтрального скла проводять ідентично до першої роботи. Підготовку гумових пробок та алюмінієвих ковпачків для закупорювання флаконів проводять також аналогічно до першої роботи.

Приготування розчину проводять згідно з робочим прописом. В асептичних умовах відважують необхідну кількість кислоти борної, розчиняють у стерильній мірній ємності в половинному об'ємі води для ін'єкцій. Потім розраховану кількість цинку сульфату поміщають в мірник і розчиняють при постійному перемішуванні. Отриманий розчин коректують за вмістом діючих речовин і рН.

Вміст цинку сульфату повинен бути в межах 0,237–0,262 %, кислоти борної – 1,9–2,1 %. рН розчину 4,5–5,5 (визначають потенціометрично).

Фільтрування розчину відбувається через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Фасування розчину у флакони здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони закупорюють попередньо підготовленими гумовими пробками і металевими ковпачками, які закатують на закаточній машині.

Флакони стерилізують при температурі 100 °С протягом 30 хв. або при 120 °С протягом 8 хв., після чого їх піддають контролю на:

- норми наповнення;

- герметичність;
- відсутність сторонніх механічних включень.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з НД.

Маркування та упаковка (див. інформаційний матеріал «Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації», «Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами»).

3. Приготування очних крапель пілокарпіну гідрохлориду

Виробнича рецептура Solutionis Pilocarpini hydrochloridi

Очні краплі пілокарпіну гідрохлориду 1 % в тубик-крапельницях

Таблиця 3

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Пілокарпіну гідрохлорид	АНД 42-2969-93	99,0	10,0
2.	Кислота борна	ДФУ, вип. 1, с. 392; ДФ Х, с. 46	99,5	19,0
3.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0-6,8	до 1 л

Специфікації на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна або злегка опалесцююча рідина. рН розчину 3,5–5,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ

Зберігання – список А, в прохолодному захищеному від світла місці.

Застосування: міотичний (протиглаукоматозний) засіб.

Короткий опис технології отримання розчину пілокарпіну гідрохлориду 1 % в тюбик-крапельницях

Склад (ФС 42-572-76):

Пілокарпіну гідрохлорид – 10,0 г

Кислота борна – 19,0 г

Вода для ін'єкцій – до 1 л

Робочий пропис:

Пілокарпіну гідрохлорид – 1,0 г

Кислота борна – 1,9 г

Вода для ін'єкцій – до 100 мл

Приготування. Мийку, сушку і стерилізацію 5 флаконів з нейтрального скла проводять ідентично до першої роботи. Приготування розчину проводять згідно з робочим прописом. В асептичних умовах відважують необхідну кількість кислоти борної, розчиняють її в невеликій кількості води для ін'єкцій. Потім вносять пілокарпіну гідрохлорид, зміст ретельно перемішують і доводять об'єм до мітки водою для ін'єкцій.

Вміст пілокарпіну гідрохлориду повинен бути в межах 0,9–1,1 %, кислоти борної – 1,8–2,0 %. рН розчину 3,5–5,0 (визначають потенціометрично).

Фільтрування розчину відбувається через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розчин розливають у стерильні тюбик-крапельниці по 1,5 мл, герметично закупорюють тюбик гарячим пресуванням і стерилізують. Потім проводять контроль на:

- норми наповнення;
- герметичність;
- відсутність сторонніх механічних включень.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – проводять згідно з НД.

Маркування та пакування (див. інформаційний матеріал «Приготування розчинів для ін'єкцій, що не вимагають стабілізації», «Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами»).

4. Приготування очних крапель пілокарпіну гідрохлориду з метилцелюлозою

Виробнича рецептура Solutionis Pilocarpini hydrochloridi cum Methylcellulosa

Очні краплі пілокарпіну гідрохлориду 1 % з метилцелюлозою у флаконах по 10 мл

Таблиця 4

Специфікації на вихідну сировину та екстрагенти

№ з/п	Сировина та екстрагенти	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Пілокарпіну гідрохлорид	АНД 42-2969-93	99,0	10,0
2.	Метилцелюлоза водорозчинна	ВФС 42-21-85-83 ТУ 6-05-1857-78 марки МЦ-100	99,0	5,0
3.	Ніпагін	ФС 42-1460-80	97,0	1,0
4.	Вода для ін'єкцій	ФС 42У-1-1201-01	pH 5,0-6,8	до 1 л
5.	Флакони	ДСТУ 107-82-85; 1-450-1-НС-2		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна або злегка опалесцююча рідина. рН розчину 3,5-5,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність – відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – список А, в прохолодному захищеному від світла місці.

Застосування: міотичний (протиглаукомний) засіб пролонгованої дії.

Короткий опис технології отримання розчину пілокарпіну гідрохлориду 1 % з метилцелюлозою у флаконах по 10 мл

Склад (ФС 42-686-77):

Пілокарпіну гідро хлорид – 10,0 г

Метилцелюлоза водорозчинна – 5,0 г

Ніпагін – 1,0

Вода для ін'єкцій – до 1 л

Робочий пропис:

Пілокарпіну гідро хлорид – 1,0 г

Метилцелюлоза водорозчинна – 0,5 г

Ніпагін – 0,1 г

Вода для ін'єкцій – до 100 мл

Приготування. Миття, сушку і стерилізацію 5 флаконів з нейтрального скла проводять аналогічно до першої роботи (див. опис технології 30 % розчину сульфацил натрію).

Підготовку гумових пробок та алюмінієвих ковпачків для закупорювання флаконів проводять ідентично (див. опис технології 30 % розчину сульфацила натрію).

Згідно з робочим прописом в асептичних умовах проводять приготування 0,5 % розчину метилцелюлози. Розраховану кількість метилцелюлози заливають невеликою кількістю води для ін'єкцій, нагрітої до 75–80 °С, і залишають для набухання на 1–1,5 години. Після закінчення часу набухання ємність з метилцелюлозою переносять в холодильник на 2–3 години. Профільтрований розчин метилцелюлози, частково розбавляючи водою для ін'єкцій, кількісно переносять у стерильну ємність.

Відважують необхідну кількість ніпагіну за робочим прописом і розчиняють в 0,5 % розчині метилцелюлози, потім вводять пілокарпіну гідрохлорид і доводять об'єм до мітки водою для ін'єкцій. Розчин перемішують і визначають кількісний вміст пілокарпіну гідрохлориду та рН розчину.

Вміст пілокарпіну гідрохлориду повинен бути в межах 0,9–1,1 %. рН розчину 3,5–5,5 (визначають потенціометрично).

Фільтрування отриманого розчину відбувається через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розчин розливають у флакони на універсальній розливній машині, герметично закупорюють і стерилізують гарячою парою під тиском при 120 °С протягом 8 хв., після чого їх піддають контролю на:

- норми наповнення;
- герметичність;
- відсутність сторонніх механічних включень.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з НД.

Маркування та пакування (див. опис технології 30 % розчину сульфацила натрію).

Висновки

До кожного пункту експериментальної роботи надати відповідні отримані результати та сформулювати відповідні висновки до отриманих результатів.

Контрольні питання

1. Згідно з ДФУ, що собою являють очні лікарські засоби?
2. Що собою уявляють назальні та вушні лікарські форми?
3. Які вимоги висуваються до очних, вушних та назальних лікарських форм? Які специфічні вимоги?
4. В чому особливість використання очних лікарських засобів?
5. Загальна класифікація очних лікарських форм.
6. Класифікація за агрегатним станом готового очного лікарського засобу.
7. Які вимоги висуваються до очних лікарських форм?
8. Умови виготовлення очних лікарських засобів.
9. Характеристика та особливості виготовлення очних крапель.
10. Характеристика очних крапель з пролонгованою дією.
11. Характеристика та особливості виготовлення очних мазей.
12. Характеристика та особливості виготовлення очних плівок.
13. Характеристика та особливості виготовлення очних суспензій.
14. Характеристика та особливості виготовлення очних примочок.

15. Характеристика та особливості виготовлення очних спреїв.
16. Характеристика та особливості виготовлення очних вставок.
17. За якими показниками відбувається контроль якості очних лікарських форм?
18. Технологія виготовлення очних крапель.
19. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві очних лікарських форм.
20. Способи стерилізації очних лікарських форм.
21. Маркування та пакування очних лікарських засобів.

Практичні завдання

Алгоритм розв'язування типових задач

Приклад 1. Визначити кількість натрію хлориду, необхідну для приготування 100 мл 2 % ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент папаверину гідрохлориду по натрію хлориду дорівнює 0,1.

Розв'язок:

Приготування 2 % ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду необхідно проводити з урахуванням осмотичного тиску розчину:

$$\begin{aligned} 0,1 - 1 \\ x - 2 \\ x = 0,2 \text{ г} \end{aligned}$$

Це означає, що 2,0 г папаверину гідрохлориду створять таку ж осмотичну концентрацію, як і 0,2 г натрію хлориду.

Для приготування ізотонічного розчину тільки з натрію хлориду його потрібно було б взяти 0,9 г на 100 мл розчину, але оскільки 2,0 г папаверину гідрохлориду теж бере участь у створенні осмотичного тиску, то від кількості натрію хлориду необхідно відняти 0,2 г:

$$0,9 - 0,2 = 0,7 \text{ г}$$

Робочий пропис:

Папаверину гідрохлориду – 2,0 г

Натрію хлориду – 0,7 г

Води для ін'єкцій – до 100 мл

Приклад 2. Складіть робочий пропис очних крапель для отримання 1000 мл 1 % ізотонічного розчину пілокарпіну гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду по натрію хлориду дорівнює 0,22.

Розв'язок:

$$0,22 - 1,0 \text{ г}$$

$$x - 10,0 \text{ г}$$

$$x = 2,2 \text{ г}$$

До 1000 мл 1 % розчину пілокарпіну гідрохлориду слід додати:

9 г – 2,2 г = 6,8 г натрію хлориду.

Робочий пропис:

Пілокарпіну гідро хлориду – 10,0 г

Натрію хлориду – 6,8 г

Води для ін'єкцій – до 1000 мл

Завдання

1. Визначити ізотонічну концентрацію розчину натрію броміду за ізотонічним еквівалентом натрію хлориду (0,62).

2. Визначити кількість натрію хлориду, необхідну для приготування 350 мл 2 % ізотонічного розчину папаверину гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент папаверину гідрохлориду за натрію хлоридом дорівнює 0,1.

3. Складіть робочий пропис очних крапель для отримання 1300 мл 1 % ізотонічного розчину пілокарпіну гідрохлориду. Ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду за натрію хлоридом дорівнює 0,22.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 2

ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ПІД ТИСКОМ

Мета роботи: вивчити основні підходи до виробництва аерозольних препаратів і оцінки їх якості, керуючись нормативною документацією і теоретичними основами створення препаратів під тиском; навчитись раціонально підбирати технологічне обладнання і пакування, правильно проводити розрахунки і складати технологічні схеми виробництва.

Інформативний ресурс

Відповідно до ДФУ аерозольні препарати — це лікарські засоби, які знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин та являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевого нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції.

Ці ЛЗ при виході з контейнера після натискання на клапанно-розпилювальну систему являють собою **аерозоль** (дисперсію твердих або рідких частинок у газі, розмір яких залежить від призначення ЛЗ), **рідини, м'які піни або плівки**.

Тиск, необхідний для виходу ЛЗ з аерозольного контейнера, забезпечують відповідні пропеленти.

Існує кілька **класифікацій** препаратів під тиском:

Залежно від фізико-хімічних властивостей складу їх класифікують на **дво- і трифазні системи**. У двофазних системах рідка фаза зазвичай являє собою розчин діючих речовин у пропеленті або суміші пропелента з розчинником, тобто ця система має дві фази: газоподібну і рідку. У трифазних перебувають три окремі фази: газоподібна, тверда і рідка.

Залежно від розміру частинок дисперсної фази, їх поділяють на:

розпилювальні (діаметр частинок до 50 мкм, концентрація пропелента – до 80 %),

душові (діаметр частинок до 200 мкм, концентрація пропелента – 30–70 %),

пінні (діаметр частинок понад 200 мкм, концентрація пропелента – до 30 %).

Залежно від застосування аерозолі бувають медичними й фармацевтичними.

Аерозолі медичні – це аерозолі одного або кількох фармацевтичних препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, які отримують за допомогою спеціальних стаціонарних установок і призначені, здебільшого, для інгаляційного введення.

Аерозолі фармацевтичні становлять собою готову лікарську форму, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи і вмісту різної консистенції, здатного за допомогою пропелента виводитися з балона. **За призначенням** їх поділяють на такі групи: інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні та ін.).

Велика популярність лікувальних аерозолів пояснюється цілим рядом **переваг**, які вигідно відрізняють їх від інших лікарських форм:

- висока ефективність дії при порівняно малих витратах лікарських речовин. Посилення їх активності відбувається за рахунок розпилювання препарату, що у багато разів збільшує його вільну поверхню;
- при розпилюванні відбувається утворення приблизно однакових за розміром частинок, що дає можливість регулювати їх величину; це особливо важливо для лікування бронхіальної астми і захворювань органів дихання;
- за допомогою спеціальних клапанів можна дозувати різні лікарські речовини;
- балон повністю герметизований, що оберігає речовини від коливань атмосферних умов, висихання, забруднень і т. д.;
- при упаковці препарату в стерильних умовах зберігається стерильність на час всього терміну придатності;

- лікарські речовини з аерозолів швидко всмоктуються і можуть використовуватися для надання швидкої допомоги;
- економічною перевагою є висока ефективність дії у поєднанні зі скороченням витрати діючих речовин;
- можливість наносити лікарські речовини безпосередньо на уражені ділянки;
- отримання продуктів у вигляді дрібних бризок, пін, порошків і т. д. відкриває широкі можливості для застосування аерозолів у різних областях медицини;
- аерозольний спосіб застосування простий, не викликає хворобливих відчуттів.

Для створення аерозолів використовують велику кількість різноманітних хімічних речовин. Усі вони можуть бути розділені на три основні групи:

- активнодіючі,
- допоміжні речовини (розчинники, ароматизатори, емульгатори, солюбілізатори, консерванти, консистентні речовини тощо),
- пропеленти.

Для приготування різноманітних аерозольних препаратів широко застосовуються органічні розчинники і вода, які служать для отримання розчину активної речовини і забезпечують за допомогою пропелента розподіл невеликої його кількості у великому об'ємі повітря. Для надання приємного і маскування неприємного запаху до складу аерозолу можуть входити пахучі речовини. Тип ароматизатора повинен відповідати природі продукту, для якого вона призначена. Як аромати можуть використовуватися бензальдегід, різні есенції, ефірні масла та ін.

До групи допоміжних речовин відносять поверхнево-активні речовини (емульгатори, солюбілізатори), консерванти, консистентні речовини та інші. Вони призначені для забезпечення належної якості аерозолу, створення необхідної форми вивантаження упаковки і ефективнішого використання препарату.

Одним з основних компонентів під час виробництва аерозолів є евакууючі гази – **пропеленти**, які створюють підвищений внутрішній тиск.

Залежно від **тиску насиченої пари** пропеленти можна поділити на основні, здатні створювати самостійно в упаковці тиск не менше 2 атм., і допоміжні, що створюють тиск менше 1 атм.

Залежно від **агрегатного стану** пропеленти поділяють на три групи:

1. Зріджені гази:

✓ **Фторорганічні сполуки** (фтор- і фторхлорвуглеводні, тобто фреони). Завдяки їх здатності поєднуватися з багатьма органічними розчинниками, хімічній інертності, нетоксичності фреони є основною групою речовин, які застосовують як пропеленти в аерозолях. Недоліком фреонів є їх нестійкість до вологи: навіть незначна кількість води, контактуючи з фреонами, їхній швидкий гідроліз.

✓ **Вуглеводні парафінового ряду** (пропан, бутан, ізобутан та ін.). У порівнянні з хладонами вони стабільні у водних середовищах і легші за воду, тому їх раціонально застосовувати для розпилювання препаратів на водній основі. Проте горючість парафінових вуглеводнів не дозволяє їм конкурувати з препаратами на основі органічних розчинників.

✓ **Хлоровані вуглеводні** (етилхлорид, 1,1,1-трихлоретан, вінілхлорид тощо). Тільки вінілхлорид може бути рекомендований як самостійний пропелент, решта сполук має низький тиск пари, але можуть бути використані як розчинники і співрозчинники для зменшення тиску в суміші з іншими пропелентами для створення побутових аерозолів.

2. Стиснені гази – азот, азоту закис, вуглецю діоксид. Стиснені гази мають цінних властивостей, завдяки яким вони застосовуються як пропеленти: хімічна інертність, нетоксичність, низька вартість. Проте тиск в балоні внаслідок виходу продукту падає, що спричиняє неповне використання препарату. Крім того, падіння тиску змінюється характеристика струменя (його інтенсивність, вологість,

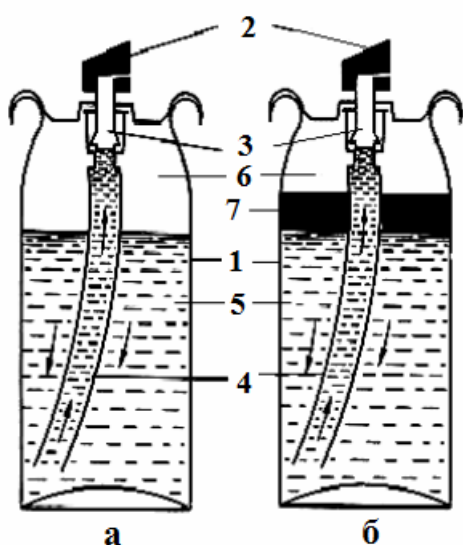
ступінь дисперсності), що є небажаним явищем для фармацевтичних аерозолів.

3. Легколеткі органічні розчинники – метиленхлорид, етиленхлорид тощо. У виробництві аерозолів вони широко використовуються як допоміжні пропеленти.

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан використовуються пристрої, що працюють під тиском і вмонтовані в контейнери.

Аерозольне пакування герметично закрите і складається з балона (контейнера), клапанно-розпилювальної системи, лікарського засобу (концентрату) і пропеленту.

Видача вмісту з балона відбувається по сифонній трубці до отвору штока клапана за допомогою пропеленту (рис. 1).



- а – двофазна система;
- б - трифазна система;
- 1 – балон;
- 2 – розпилювач;
- 3 – клапан;
- 4 – сифонна трубка;
- 5 – розчин лікарської речовини;
- 6 – пари палива;
- 7 – пропелент

Рис. 1. Будова аерозольного пакування

Принцип дії стандартного аерозольного клапана полягає в наступному: клапан приводиться в дію натисканням на розпилювальну вертикально вниз. Разом з рухається вниз шток, стискаючи пружину. Отвір у штоку потрапляє з-під гумової прокладки в порожнину кишені, заповненої продуктом. У цей отвір прямує продукт і через порожнину штока поступає в для

розпилювання. При звільненні пружина піднімає шток вгору і дія клапана припиняється.

Клапани класифікують за конструкцією запірного механізму, принципом дії, способом кріплення на балоні, способом евакуації вмісту і призначенням.

За принципом дії їх поділяють на групи:

- **пружинні**, що діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз (пружинні, у свою чергу, поділяють на одно- і багаторазові; безперервні і дозувальні);
- **безпружинні качальні**, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;
- **клапани з гвинтовим вентилям.**

За призначенням клапани класифікують:

- стандартні для рідких продуктів;
- для пін;
- для в'язких продуктів;
- для порошків і суспензій;
- спеціального призначення;
- дозувальні.

За способом евакуації препарату клапани поділяють на клапани безперервної і дозуючої дії, які в свою чергу класифікують на:

- **клапани стандартні** – застосовуються для евакуації продуктів парфюмерно-косметичної, хімічної, фармацевтичної, харчової промисловості, товарів кожгалантереї тощо (рис. 2);
- **клапани універсальні** – розпилюють вміст під будь-яким кутом і застосовуються для евакуації продуктів хімічної і парфюмерно-косметичної промисловості;
- **клапани реверсивні** – розпилюють вміст в переверненому положенні і застосовуються переважно для евакуації продуктів фармацевтичної промисловості.

Найбільш поширений або, як його прийнято називати, стандартний аерозольний клапан буває двох типів - "тато" та "мама".

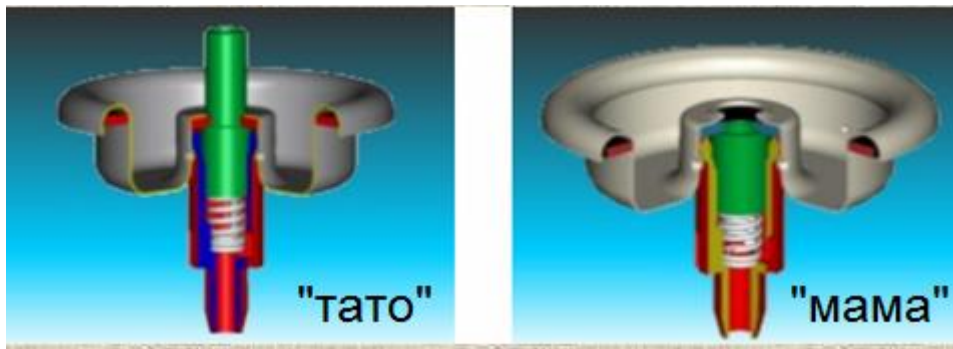


Рис. 2. Будова стандартного клапану

На сьогодні визначилися 4 альтернативні напрями створення нешкідливих агентів–витиснювачів (пропелентів), розроблено нові методи розпилювання.

Технологія приготування аерозолів містить наступні стадії (рис. 3):

- 1) підготовка виробництва;
- 2) підготовка сировини і розчинника;
- 3) підготовка балонів до наповнення;
- 4) приготування і аерозольного концентрату;
- 5) фасування концентрату в балони;
- 6) закупорювання аерозольних балонів;
- 7) заповнення аерозольних балонів пропелентом;
- 8) перевірка балонів на міцність і герметичність;
- 9) контроль якості препаратів під тиском;
- 10) пакування, маркування готової продукції.

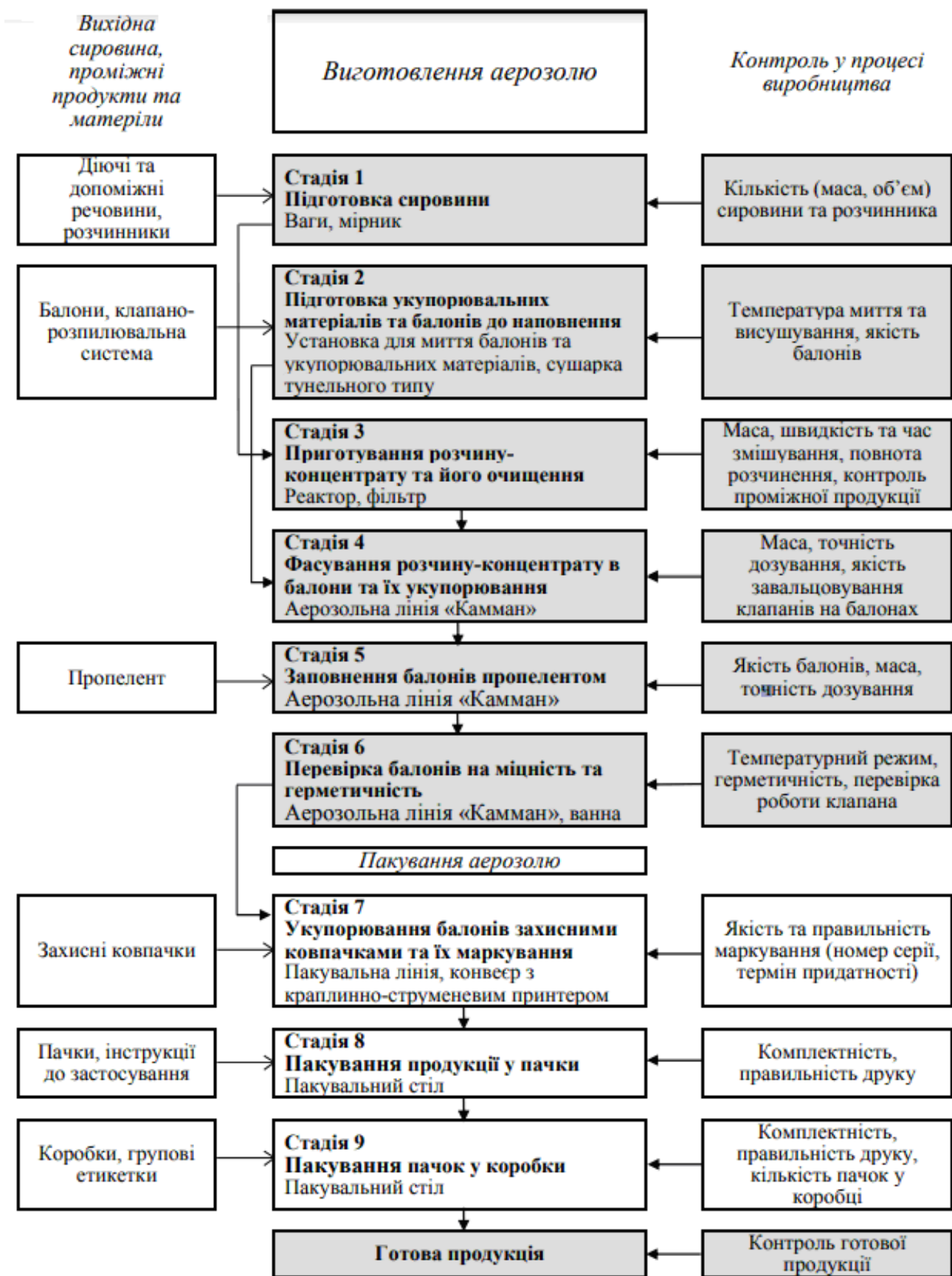


Рис. 2. Технологічна схема виробництва препаратів під тиском

Залежно від ступеня зміщуваності компонентів основної рецептури з пропелентом, аерозолі поділяють на аерозолі-розчини, аерозолі-емульсії, аерозолі-суспензії та комбіновані системи.

Виробництво аерозолів включає виготовлення балонів, клапанно-розпилювальних систем, підготовку пропелентів або їх сумішей, концентратів, заповнення аерозольних балонів і контроль їх якості.

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лікарських речовин, у реакторах з теплообмінником і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється відстоюванням, фільтрацією або центрифугуванням.

Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при нагріванні, очищення – під тиском. У разі застосування летких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин проводять у за критичних реакторах, а фільтрацію – під тиском. До складу систем можуть входити стабілізатори і консерванти. Стандартизацію концентратів-розчинів здійснюють з урахуванням відсоткового вмісту діючих речовин або за густиною розчину.

Виробництво алюмінієвих моноблокових балонів здійснюється шляхом формування їх з плоских заготовок на пресах ударного типу, а формування горловини балона проводиться на спеціальних багатошпіндельних конусоутворюючих автоматах. При цьому виконується 12–14 і більше операцій залежно від діаметру балона.

Виготовлення скляних балонів проводиться з нейтрального боросилікатного скла НС-1 або НС-2 на автоматичних високопродуктивних формувальних машинах. Процес їх виробництва пов'язаний з подвійним відпалом у горизонтальних печах з температурним максимумом 640-650 °С, для усунення або ослаблення залишкової внутрішньої напруги скла.

Після формування скляні балони покривають поліетиленовим або полівінілхлоридним захисним покриттям.

Пластмасові аерозольні балони виготовляють методом вакуум-формовки (моноблокові) або лиття під тиском на формувальних або литтєвих машинах.

Клапанно-розпилювальні системи виготовляють на заводах з переробки пластмас.

Найбільш складними і специфічними операціями для підприємств по виробництву аерозольних упаковок є приготування сумішей зріджених пропелентів і подача їх на лінію наповнення.

Для транспортування (подачі) пропелентів на лінію наповнення застосовують два способи:

- передавлювання пропеленту з місткості, в якій він зберігається, за допомогою надлишкового тиску, що створюється в місткості або азотом, або нагрітими парами самих хладонів;
- перекачування насосами.

Стандартизація:

- органолептичний контроль (зовнішній вигляд, контроль на наявність механічних включень);
- фізико-хімічний контроль (внутрішній тиск балона, герметичність, визначення відсоткового виходу вмісту контейнера, визначення середньої маси препарату в одній дозі (для дозувальних клапанів), визначення дисперсності частинок аерозолю, норми наповнення балона);
- хімічний контроль (якісний і кількісний аналіз діючих речовин);
- біологічний контроль.

Вирішальним чинником у технології лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у вигляді розчинів є тиск усередині контейнера, контроль за яким може служити кількісною характеристикою деяких фізико-хімічних властивостей: повноти видачі вмісту, дисперсності, а також розчинності пропеленту в концентраті. Чим більша спроможність концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в контейнері.

Випробування лікарських засобів, що знаходяться під тиском, на заводах проводиться відділом якості відповідно до НТД на даний препарат. Необхідно відзначити, що якість цієї групи препаратів залежить від багатьох чинників і вимагає особливої форми контролю, тому що після закупорки контейнера неможливо внести зміни до складу препарату.

Внутрішній тиск в контейнері повинен відповідати вимогам окремої статті. Його визначають манометром, клас точності якого має бути 2,5. Заповнені упаковки перевіряються на міцність і герметичність.

Якісні та кількісні показники контролюються методами аналізу окремих інгредієнтів лікарського засобу.

Контейнери при їх транспортуванні мають свої специфічні особливості порівняно з чинними правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримувати зазначені на упаковці та в технічній документації умови зберігання (уникати ударів, впливів прямих сонячних променів і високої температури).

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, пакують у міцні дерев'яні ящики, якщо препарат вогненебезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається транспортна тара з картону.

Схема експерименту

1. Вивчення устрою і принципу дії дозувальних і недозувальних аерозольних клапанів

Проведіть детальне вивчення складових аерозольних клапанно-розпилювальних систем, визначте принципову відмінність в устрої клапана дозувальної дії. Проведіть ручне випробування аерозольних клапанів.

2. Оцінка споживчих властивостей препарату «Інгаліпт» різних форм випуску

Інгаліпт – аерозольний комбінований препарат, терапевтичні властивості якого зумовлені комплексом його діючих речовин і має антимікробні та протизапальні властивості.

На підставі наведених даних в таблиці 1 оцініть властивості препаратів і їхнє споживче значення за такими критеріями:

1. Об'єм і маса флаконів.
2. Вміст пропелента і його властивості.
3. Внутрішній тиск аерозольного балона.
4. Дозування лікарського препарату під час використання.

Таблиця 1

Порівняльні характеристики препарату «Інгаліпт», який виготовлено різними виробниками

«ІНГАЛІПТ-АЕРОЗОЛЬ» (АТ «Стома»)	"ІНГАЛІПТ-Н" (ТОВ «Мікрофарм»)
<p>Склад:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стрептоцид розчинний – 0,75 г – норсульфазол розчинний – 0,75 г – тимол – 0,015 г – олія евкаліптова – 0,015 г – олія м'яти перцевої – 0,015 г – спирт етиловий 95 % – 1,8 г – цукор молочний – 1,5 г – гліцерин – 2,1 г – твін-80 – 0,9 г – вода очищена – до 30 мл 	<p>Склад:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стрептоцид розчинний – 0,75 г – норсульфазол натрію – 0,75 г – тимол – 0,015 г – олія м'яти перцевої – 0,015 г – олія евкаліптова – 0,015 г – гліцерин – 2,1 г – твін-80 – 0,9 г – вода очищена – до 30 мл
<p>Прозора рідина від світло- до темно-жовтого кольору, солодка на смак, що знаходиться в балоні з клапаном безперервної дії під тиском стисненого газу (азоту). При натисненні на клапан утворюється дисперсний струмінь з характерним запахом тимолу і ментолу</p>	<p>Прозора рідина світло-жовтого кольору, специфічна на смак, що знаходиться в алюмінієвому балоні з механічним насосом дозувальної дії. При натисненні на клапан утворюється тонкодисперсний струмінь з характерним запахом тимолу і ментолу</p>
<p>Форма випуску: по 30 мл препарату в аерозольних балонах місткістю 65 мл</p>	<p>Форма випуску: по 30 мл препарату в аерозольних балонах місткістю 35 мл</p>

3. Приготування препарату під тиском «Інгаліпт»

Виробнича рецептура Praeparationes pharmaceuticaen in vasis cum pressu "Inhalypum"

«Інгаліпт-аерозоль» 30,0 г в балонах по 65 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Стрептоцид розчинний	ДФ СРСР X вид., с. 648	не менше 99,0 %	0,75 г
2.	Норсульфазол розчинний	ДФ СРСР X вид., с. 472	не менше 99,0 %	0,75 г
3.	Тимол	ДФУ, 1-е вид., доп. 1, с. 459	не менше 99,0 %	0,015 г
4.	Олія евкаліптова	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 434	не менше 50,0 %	0,015 г
5.	Олія м'яти перцевої	ДФ СРСР X вид., с. 488	не менше 50,0 %	0,015 г
6.	Спирт етиловий 95 %	ДФУ, 1-е вид., доп. 1, с. 339	не менше 96,2 %	1,8 г
7.	Цукор молочний	ДФ СРСР X вид., с. 601		1,5 г
8.	Гліцерин	ДФУ, вип. 1, с. 353	не менше 98,0 % і не більше 101,0 %	2,1 г
9.	Твін-80	ЄФ 4 вид. 200, с. 1087		0,9 г
10.	Вода очищена	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 306	<i>pH</i> 6,0-6,8	до 30 мл

Специфікації на готову продукцію

Опис. Прозора рідина від світло- до темно-жовтого кольору, солодка на смак, що знаходиться в балоні з клапаном безперервної дії під тиском стисненого газу (азоту). При натисканні на клапан утворюється дисперсний струмінь з характерним запахом тимолу і ментолу.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: препарат антимикробної і протизапальної дії.

Короткий опис технології отримання препарату під тиском

Робочий пропис:

Стрептоцид розчинний 0,75 г

Норсульфазол розчинний 0,75 г

Тимол 0,015 г

Олія евкаліптова 0,015 г

Олія м'яти перцевої 0,015 г

Спирт етиловий 95% 1,8 г

Цукор молочний 1,5 г

Гліцерин 2,1 г

Твін-80 0,9 г

Вода очищена до 30 мл

Пропелент (азот під тиском = 6 атм.) 0,25-0,35 г

Приготування. Стрептоцид, норсульфазол, цукор молочний і гліцерин розчиняють у воді (розчин № 1). Тимол, евкаліптову й м'ятну олії, твін-80 розчиняють у спирті (розчин № 2). Після цього розчин № 1 невеликими порціями додають до розчину № 2 і ретельно перемішують. Концентрат фасують в аерозольні балони і забезпечують їх клапанно-розпилювальними пристроями. Потім у балон під тиском вводять пропелент.

Контроль якості приготовлених аерозольних препаратів здійснюють за такими технологічними параметрами: визначають герметичність і міцність аерозольної упаковки; норми наповнення балона; контроль на наявність механічних включень; хімічний контроль; дисперсність частинок аерозолю, що подається з розпилювальної; наявність тиску в упаковці з пропелентом. Після отримання позитивних результатів відповідно до НД готову продукцію маркують і пакують у групову тару.

3. Вивчення технологічних характеристик клапанно-розпилювальних систем різних виробників.

Оцініть роботу клапанно-розпилювальної системи за такими показниками: середня маса однієї дози, розмір частинок аерозолю.

Визначення середньої маси однієї дози.

При температурі (20 ± 2) °С розпилювачем натискають 5-6 разів на шток клапана для створення тиску балона й отримання дисперсного струменя. Потім балон з розпилювачем зважують з точністю до 0,01 г (m_1), натискають на шток клапана від 1 до 20 разів і знову зважують (m_2). Середню масу однієї дози розраховують за формулою:

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

де:

m_1 та m_2 маса балону при відповідних зважуваннях;

n – число натискань.

Відхилення в дозі допускається не більш $\pm 20\%$, якщо немає інших вказівок в окремих статтях.

Визначення розміру аерозольних частинок

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

Розмір частинок визначають за допомогою мікроскопа, в окуляр якого вставляють спеціальну сітку з поділкою 20 мкм при збільшенні (10x8). Визначення проводять у 25 полях зору. Розмір частинок визначають її найдовшої осі.

Висновки

До кожного пункту експериментальної роботи надати відповідні отримані результати та сформулювати відповідні висновки до отриманих результатів.

Контрольні питання

1. Згідно з ДФУ, що собою являють аерозольні лікарські засоби?
2. Класифікація препаратів під тиском залежно від фізико-хімічних властивостей складу.

3. Класифікація препаратів під тиском залежно від розміру частинок дисперсної фази.
4. Класифікація препаратів під тиском залежно від застосування.
5. Перелічити переваги та недоліки лікувальних аерозолів.
6. Основні групи речовин, які використовуються для створення препаратів під тиском.
7. Що собою уявляють пропеленти? Вимоги до них.
8. Класифікація пропелентів залежно від агрегатного стану.
9. Надайте характеристику видів аерозольних балонів.
10. Аерозольний клапан і принцип його роботи.
11. Які є типи клапанно-розпилювальних систем?
12. Перелічить стадії технології приготування аерозолів.
13. Надайте характеристику альтернативним видам балонів і клапанно-розпилювальних систем.
14. Яким чином відбувається контроль якості аерозольних лікарських засобів?

Практичні завдання

Алгоритм розв'язування типових задач

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

Розв'язок:

Згідно з формулою середня маса однієї дози становить:

$$m_{\text{ср}} = \frac{35,5 - 30,15}{15} = 0,33 \text{ г}$$

Вміст балона може не видаватися з 2-х причин:

а) відсутній евакуюючий газ (пропелент), який забезпечує порційний викид вмісту балона;

б) може бути засмічена сифонна трубка, за допомогою якої вміст балона подається назовні.

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

Розв'язок:

Аерозолі з діаметром частинок дисперсної фази понад 200 мкм належать до пінних аерозольних препаратів.

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

Розв'язок:

Для заповнення 600 аерозольних упаковок з урахуванням витратного коефіцієнта необхідно узяти:

Стрептоциду розчинного	$0,75 \cdot 600 \cdot 1,025 = 461,25$ г;
Норсульфазолу розчинного	$0,75 \cdot 600 \cdot 1,025 = 461,25$ г;
Тимолу	$0,015 \cdot 600 \cdot 1,025 = 9,225$ г;
Олії евкаліптової	$0,015 \cdot 600 \cdot 1,025 = 9,225$ г;
Олії м'яти перцевої	$0,015 \cdot 600 \cdot 1,025 = 9,225$ г;
Спирту етилового	$1,8 \cdot 600 \cdot 1,025 = 1107,0$ г;
Цукру молочного	$1,5 \cdot 600 \cdot 1,025 = 922,5$ г;
Гліцерину	$2,1 \cdot 600 \cdot 1,025 = 1291,5$ г;
Твіну-80	$0,9 \cdot 600 \cdot 1,025 = 553,5$ г;
Води очищеної	до 18450 мл;
Пропелента (азоту під тиском 6 атм.)	$0,35 \cdot 600 \cdot 1,012 = 212,52$ г.

Завдання

1. Апаратник проводив наповнення аерозольних балонів, що містять концентрат препарату «Інгаліпт», азотом під тиском 8 атм. Оцініть дію апаратника.

2. Складіть робочий пропис для 1000 мл аерозольного концентрату, який виводиться з балона у вигляді піни. Складіть матеріальний баланс, якщо $K_{\text{вигр.}} = 1,200$. Склад піноутворювального препарату «Аерозоль Нітазолу» на одну упаковку, г:

Нітазолу – 1,0

Емульсійного воску – 2,5

Олії оливкової – 6,5

Гліцерину – 2,5

Води очищеної – 37,5

Хладону 12 – 10,0

3. Після технологічної операції «Наповнення пропелентом» апаратник перевіряє скляні балони, покриті захисною полімерною оболонкою, на міцність і герметичність у водній при температурі 30 ± 5 °С протягом 10 хв. Чи правильно апаратник?

4. Під час контролю якості скляних балонів для аерозольних препаратів, покритих полімерною оболонкою, встановлено, що вони витримують внутрішній тиск – 15 кгс/см^2 . Якісні балони чи ні?

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац закладу (фар мац. ф-тів) / Є. В.Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. – Х. : НФаУ: – 2016. – 632 с.
2. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. / за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки. – 2003. – 720 с.
3. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва. : Навч. посіб. для фарм. ф-тів ВМНЗ IV р.а За ред. Д. І. Дмитрієвського. - Вінниця: НОВА КНИГА. – 2008. - 280 с.
4. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / за ред. Рубан О. А. – Х. : НФаУ. – 2015. – 374 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр. - 1-е вид. - Харків.: РІРЕГ. – 2001. - 556 с; 2004. -доповнення 1. - 520 с.
6. Методичні вказівки до лабораторних і практичних занять з дисципліни «Промислова технологія готових лікарських форм» для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» денної та заочної форм навчання / уклад.: С. В. Тімофеев, В. В. Ананьєва, Л. Г. Савченко, С. О. Петров. – Харків: НТУ «ХПІ». – 2021. – 98 с.

Навчальне видання

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Частина III

ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОЧНИХ, ВУШНИХ ТА НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ПІД ТИСКОМ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до лабораторних робіт
для здобувачів вищої освіти
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Електронне практичне видання

Укладачі:

**Александрова Олександра Ігорівна
Шкодовська Анна Марія Ігорівна**

В авторській редакції

Затвердж. авт. 23.11.2023. Шрифт Times New Roman.
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним
забезпеченням для читання файлів формату PDF.
Обсяг 1,4 МБ. Зам. № 2704.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua