

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

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЕЛЕКТРОННИЙ МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК
для здобувачів освіти факультету хімії та фармації
спеціальності 102 «Хімія»

ОДЕСА
ОНУ
2023

**УДК 65.012/.014-029:6(072)
Т381**

Укладачі:

А. О. Цісак, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фармакології та технології ліків;

Л. В. Еберле, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків.

Рецензенти:

О. І. Грицук, доктор медичних наук, завідувач кафедри фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;

І. Ю. Борисюк, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету.

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

Т381 **Технологічні** аспекти створення лікарських засобів [Електронний ресурс] : електрон. метод. посібник / уклад.: А. О. Цісак, Л. В. Еберле, – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 119 с. – 1,9 МБ.

В методичному посібнику представлено структурований матеріал з дисципліни, що включає мету, завдання, теоретичну інформацію, практичні та розрахункові завдання з технології ліків.

УДК 65.012/.014-029:6(072)

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Тема 1. Лікарські форми для ін'єкцій	5
Практичне заняття № 1. Вимоги до стерильної продукції. Визначення основних показників якості ампульного скла. Промислове виробництво ін'єкційних та інфузійних розчинів	6
Тема 2. Екстракційні лікарські препарати	38
Практичне заняття № 2. Виробництво екстрактів рідких, густих та сухих. Інтенсифікація процесів екстрагування	38
Тема 3. Таблетовані лікарські форми	52
Практичне заняття № 3. Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей сипучих матеріалів у виробництві таблеток	52
Практичне заняття № 4. Виробництво таблеток методом прямого пресування та з попередньою грануляцією	63
Практичне заняття № 5. Промислове виробництво покрытих оболонкою таблеток. Контроль якості	80
Тема 4. М'які лікарські форми	101
Практичне заняття № 6. Промислове виробництво м'яких лікарських засобів (лініменти, мазі, супозиторії)	101
Список використаної літератури	118

ВСТУП

Промислове виробництво лікарських засобів є особливим і самостійним розділом фармацевтичної технології ліків, яка постійно удосконалюється, використовуючи новітні досягнення світової науки.

На сучасному етапі розвитку виробництва ліків спостерігається тенденція до постійного підвищення вимог щодо їх якості. Розробляється рівень санітарно-гігієнічних умов їх виробництва, включаючи спеціальні вимоги до виробничих приміщень, технологічного устаткування, професійної підготовки персоналу, звертається увага на безумовне дотримання умов технологічних процесів, а також профілактики можливих помилок і відхилень, які можуть привести до отримання неякісної продукції.

Розгляду цих питань і придбанню практичних навичок присвячений методичний посібник з дисципліни «Технологічні аспекти створення лікарських засобів».

Методичний посібник складається з 4 тем та містить теоретичний та практичний матеріал для підготовки до практичних робіт. В посібнику приведений короткий теоретичний матеріал з основ промислового виготовлення лікарських засобів, технологічних аспектів здійснення специфікації і контролю якості продукції. До кожного заняття приведені особливості отримання лікарських препаратів з описом приладів і матеріалів, використовуваних під час проведення технологічного процесу. Контрольні питання з кожної теми допоможуть студентам закріпити отримані знання і оцінити рівень своїх знань з даної теми.

Тема 1. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

До ін'єкційних лікарських форм згідно з ДФУ висуваються наступні вимоги:

- відсутність механічних домішок,
- стерильність,
- стабільність,
- апірогенність,
- до окремих розчинів – ізотонічність, що вказується у відповідних статтях або рецептах.

До ін'єкційних лікарських форм належать стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії, сухі і тверді речовини, які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Технологічний процес приготування розчинів для ін'єкцій складається з таких стадій:

- підготовчі роботи;
- приготування розчинів;
- стабілізація (при необхідності);
- фільтрування, фасування і пакування;
- стерилізація;
- контроль якості готової продукції та оформлення.

В підготовчі роботи входять підготовка асептичного блоку (організація роботи в асептичних умовах), підготовка посуду і допоміжних матеріалів, підготовка розчинників і лікарських речовин.

Практична робота № 1. Вимоги до стерильної продукції. Визначення основних показників якості ампульного скла. Промислове виробництво ін'єкційних та інфузійних розчинів

Мета роботи: сформулювати уявлення про основні показники якості ампульного скла та визначення їх різними методами, підготовки ампул до наповнення; розглянути основні положення виробництва лікарських препаратів для парентерального використання відповідно до вимог GMP; вивчити технологію виробництва ін'єкційних розчинів зі стабілізацією та без, ін'єкційних розчинів термолабільних речовин, розчинів на неводних розчинниках та інфузійних лікарських препаратів, контроль їх якості, пакування та маркування готової продукції.

Склад ампульного скла, визначення його якості. Підготовка ампул до наповнення. Вимоги GMP до виробництва препаратів для парентерального застосування

Лікарські препарати для парентерального застосування випускаються в спеціальних первинних упаковках, виготовлених на основі скломаси (ампули, флакони) або полімерних матеріалів (флакони, гнучкі контейнери, шприц-ампули).

Ампула являє собою однодозову скляну капсулу різної місткості (об'єму), що складається з корпусу (розширена частина) і одного або двох капілярів, призначена для зберігання і транспортування парентерального лікарського препарату і забезпечує збереження його стерильності протягом тривалого часу. Українська промисловість випускає ампули об'ємом 1, 2, 3, 5, 10 і 20 мл. Найбільш поширеними є ампули об'ємом від 1 до 5 мл. На відміну від ампул флакон – типовий представник багатодозових контейнерів об'ємом від 50 до 500 мл.

Контроль якості ампульного скла передбачає проведення випробувань на хімічну та термічну стійкості, наявність залишкової напруги, легкоплавкість, механічну міцність, силу зламу кольорового кільця ампули, радіальне биття тощо.

Визначення термічної стійкості скляних ампул

Для визначення термостійкості беруть 50 ампул, укладають у касету, витримують при температурі 18 °С 30 хв, а потім поміщають у сушильну шафу не менше, ніж на 15 хв при температурі, що вказана в ДОСТ 17733.

Касету з ампулами вивантажують з шафи, швидко (за 5 сек) занурюють у воду з температурою 20 ± 1 °С нижче рівня її поверхні і витримують не менше 1 хвилини.

Ампули вважаються термічно стійкими, якщо після випробування не менше 98 % ампул витримали перепад температур, що зазначений у таблиці, і залишилися цілими.

Якщо результати незадовільні, випробування повторюють на подвійній кількості ампул тієї ж партії, а повторний результат вважається остаточним. Норми перепаду температур представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Норми перепаду температур ампульного скла при нагріванні понад 100 °С

Марки скла	Перепад температур, °С
АБ-1	110
НС-1	130
СНС-1	150
НС-3	160
УСП-1	не менш 130

Визначення залишкової напруги скла

Випробування проводять поляризаційно-оптичним методом відповідно до ДОСТ 7329, використовуючи полярископ-поляриметр ПК-125 ТУ 3-3.1032 або ПКС-250 ТУ 3-3.1223.

Попередньо промиту і висушену ампулу або флакон встановлюють на предметний стіл. В окуляр крізь систему лінз спостерігають забарвлення скла виробу в світлі поляризованого променю. За відсутності напруги зразок має фіолетове забарвлення, аналогічне кольору світлофільтра. За наявності напруги в склі, крізь

окуляр полярископа на загальному фіолетовому фоні можна спостерігати забарвлення блакитного, зеленого, помаранчевого, жовтого кольору.

Розраховують різницю ходу променів Δ (нм) за формулою:

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

де: λ – довжина хвилі при зеленому світлофільтрі (540 нм);

γ – кут повороту лімба аналізатора, град.

Різницю ходу, віднесену до 1 см шляху променю в склі (Δ^1 млн⁻¹), обчислюють за формулою:

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

де: l – довжина шляху променю в напруженому склі, см.

Не допускається залишкова напруга, що дає питому різницю ходу Δ^1 понад 8 млн⁻¹ (ТУ У 00480945-005-96).

Експериментальним шляхом хімічна стійкість ампульного скла визначається одним з таких методів: індикаторний (по зміні забарвлення), потенціометричний (за величиною зміни pH); ваговий (по зміні маси зразка, за рахунок вилуговування компонентів під дією води). Слід зазначити, що у всіх методах в якості контрольних розчинів беруть воду для ін'єкцій і розчини діючих речовин.

Визначення хімічної стійкості ампульного скла потенціометричним методом

Промиті ампули двічі обполіскують водою очищеною, наповнюють свіжоперегнаною водою очищеною, значення pH якої при потенціометричному визначенні повинно бути в межах 5,8 - 6,2; запаюють (перевіряють якість запаювання) і стерилізують в автоклаві за температури 120 ± 1 °С і тиску 0,10 - 0,11 МПа протягом 30 хв. Після охолодження до температури 20 ± 5 °С за час, що не перевищує 60 хв, знову визначають pH води потенціометрично (з точністю до 0,1 одиниці pH). Паралельно проводять не менше 3-х визначень для ампул місткістю до 6 мл і 5 вимірювань для ампул від 10 до 50 мл. Зміна pH води не повинна перевищувати для скла марки УСП-1 – 0,8; НС-3 – 0,9; НС-1 – 1,3; НС-2 – 2,0; АБ-1 – 4,5.

Визначення хімічної стійкості скла індикаторним методом

Хімічну стійкість скла можна визначити по зміні забарвлення кислотно-основних індикаторів (метилового червоного і фенолфталеїну).

1. Попередньо вимиті ампули заповнюють кислим розчином метилового червоного, запаюють і стерилізують при 120 °С протягом 30 хв. Ампули, в яких після стерилізації індикатор змінив забарвлення, відносяться до другого класу. Якщо ж видимих змін не відбулося – ампули відносяться до першого класу, де процеси вилугування незначні.

2. Попередньо вимиті ампули заповнюють водою для ін'єкцій з додаванням 1 краплі 1 % спиртового розчину фенолфталеїну на кожні 2 мл води, запаюють і стерилізують при 120 °С протягом 30 хв. Ампули, в яких не відбулося зміни забарвлення, належать до першого класу. Вміст забарвлених ампул титрують 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої, за кількістю якої визначається хімічна стійкість ампульного скла. Якщо її витрачено менше 0,05 мл – ампули відносяться до другого класу, більше 0,05 мл – ампули вважаються непридатними для зберігання ін'єкційних розчинів.

Промисловістю випускаються різні марки ампульного скла, які відрізняються за хімічною стійкістю:

- нейтральне скло I класу – УСП-1, НС-1 і НС-3;
- II класу – НС-2 та безборне АБ-1.

Підготовка ампул до наповнення їх розчинами включає наступні операції: розкриття капілярів, набір ампул в касети, мийка ампул, їх сушіння і стерилізація.

Розкриття капілярів. Процес складається з двох етапів: нанесення ріжучим інструментом насічки на зовнішній поверхні капіляра і зламу його в місці надрізу. Надріз проводиться з використанням карборундових дисків або брусків на апаратах різної конструкції.

Набір ампул в касети. Ампули великих обсягів (5, 10, 20 мл) в касети набирають вручну, малих обсягів – автоматично.

Мийка ампул. Включає операції мийки зовнішніх і внутрішніх поверхонь ампул. Зовнішня мийка ампул здійснюється здебільшого душовим способом гарячою водою (50 - 60 °С), що містить розчинені миючі засоби. Внутрішню мийку ампул проводять вакуумним, термічним, ультразвуковим, контактнo-ультразвуковим або пароконденсаційним способами. На рис. 1. зображений напівавтомат для миття ампул.



Рис. 1. Напівавтомат для миття ампул

Сушка і стерилізація ампул. Вимиті ампули, після перевірки на чистоту, сушать в сушильних шафах гарячим повітрям при температурі 120 - 130 °С протягом 15 - 20 хв. На деяких фармацевтичних підприємствах операції сушіння і стерилізації поєднуються, при цьому використовуються тунельні камерні сушарки, в яких ампули в касетах переміщуються по ланцюговому транспортеру протягом 25 хв. при нагріванні інфрачервоними променями (в сушильній частині тунелю до 270 °С, а в стерилізуючій частині до 300 °С).

Вимоги до виробництва високоякісних стерильних препаратів викладені в правилах належної виробничої практики GMP.

Належна виробнича практика (НВП) – це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється відповідно до стандартів якості і відповідає своєму призначенню.

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції повинні створюватися спеціальні умови, рекомендовані для проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів, для зведення до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами або пірогенними речовинами. Висуваються також певні вимоги до персоналу, спецодягу та виробничої санітарії.

Приготування розчинів для ін'єкцій, які не потребують стабілізації

Технологічна схема отримання ін'єкційних розчинів включає такі стадії:

- підготовка виробництва;
- підготовка лікарських і допоміжних речовин;
- підготовка первинної упаковки до наповнення;
- приготування та очищення розчину;
- ампулування розчину;
- стерилізація;
- контроль якості;
- пакування та маркування готової продукції.

Підготовка виробництва включає наступні операції

- санітарна підготовка виробничих приміщень;
- підготовка стерильного вентиляційного повітря;
- підготовка технологічного обладнання та інвентарю;
- підготовка технологічного одягу;
- підготовка персоналу.

При підготовці необхідних речовин і розчинників повинні бути враховані і виконані вимоги НД (фармакопейна стаття, МКЯ, технологічні умови та ДСТУ).

Найбільш поширений розчинник для отримання ін'єкційних розчинів – вода для ін'єкцій. Для безперервної оцінки якості отриманої води використовується вимірювання питомої електропровідності.

Одними з основних показників якості води для ін'єкцій є *стерильність і апірогенність*. Стерильність води визначається методами, викладеними у статті «Стерильність» ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 69. Випробування води на пірогенність проводять біологічним методом, наведеним у статті «Пірогени» ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 107.

Найбільш широко поширеним методом отримання води очищеної (ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 389) і води для ін'єкцій (ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385) є дистиляція. При цьому відбувається фазове перетворення рідини в пару, а потім знову в рідину при конденсації. Для цього використовують питну або знесолену воду. Цей метод вимагає великих енергетичних витрат.

В даний час на багатьох заводах отримують воду очищену і воду для ін'єкцій методами розділення за допомогою мембрани (зворотний осмос, ультрафільтрація, діаліз, електродіаліз, випаровування крізь мембрану). Ці методи ґрунтуються на використанні перегородок, які володіють селективною проникністю, завдяки чому можливе отримання води без фазових і хімічних перетворень. Перевага мембранних методів: значна економія енергії. Витрата її при одержанні води очищеної становить (кВт час/м³): дистиляцією – 63,6; електролізом – 35,8; зворотним осмосом – 3,7. Недоліком методів є небезпека концентраційної поляризації мембран і пор, що може викликати проходження небажаних іонів або молекул в фільтрат.

НД пред'являє високі вимоги до чистоти ін'єкційних розчинів, що досягається фільтруванням. Серед великої кількості фільтруючих установок використовують нутч-, друк-фільтри, фільтри ХНІХФІ тощо.

Для зарядки фільтру використовують комбінований фільтруючий шар: шовк, капрон, бязь, бельтинг або ж фільтруючі шари, що складаються з капрону, тканини ФПП-15 і щільної целюлози.

Для тонкої і стерилізуючої фільтрації ін'єкційних розчинів у фармацевтичній практиці застосовують різні типи мембран, які отримують з нітроцелюлози, капрону, поліпропілену, тefлону тощо.

У виробництві ін'єкційних розчинів на підприємствах України широкою популярністю користуються мембранні фільтри «Міфіл», які

випускають у Естонії. Мембранні фільтри «Владіпор», розроблені у ВНДІ синтетичних смол на основі триацетату целюлози, характеризуються незначною сорбційною здатністю, нешкідливістю і стійкістю до рідких середовищ в інтервалі рН від 1,0 до 10,0. Фільтри «Міліпор» (США), виготовлені з тонких целюлозних, тефлонових, полівінілхлоридних і нейлонових волокон, також володіють властивостями стерилізуючої фільтрації.

Профільтрований розчин передають на стадію ампулування, яка включає операції наповнення і запаювання ампул.

Наповнення ампул розчинами проводять в приміщеннях класу чистоти А–С з дотриманням правил асептики і здійснюють *трьома способами: вакуумним, шприцевим і пароконденсаційним.*

Перевага вакуумного способу (рис. 2) – висока продуктивність: 30 - 50 тис. ампул на годину на одному апараті.

Недоліки: неточність дозування $\pm 15 \%$, на повторну фільтрацію подають розчину в три рази більше, ніж витрачається на заповнення ампул, значно ускладнюється ампулування розчинів у струмі інертних газів.

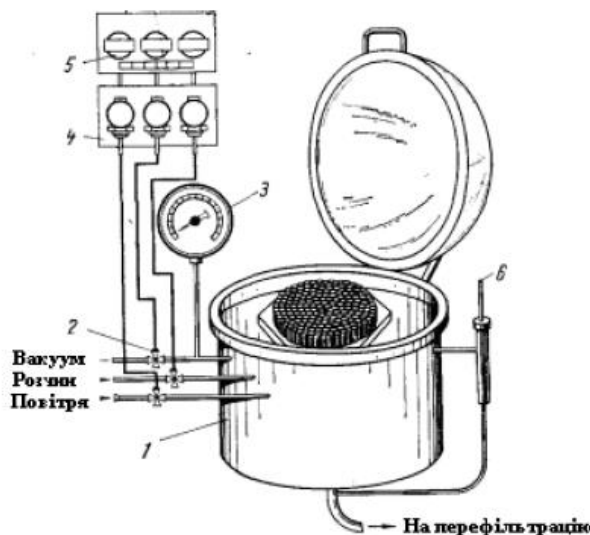


Рис. 2. Напівавтомат для наповнення ампул розчином:

- 1 – ємкість з розчином; 2 – пневмомембранні клапани;
- 3 – вакуумний датчик; 4, 5 – логічні елементи; 6 – датчик рівня

Перевага шприцевого способу – висока точність дозування ($\pm 2\%$), легкість відтворення газового захисту. В даний час всі фармацевтичні підприємства, що випускають розчини для ін'єкцій, проводять наповнення ампул шприцевим способом (рис. 3).

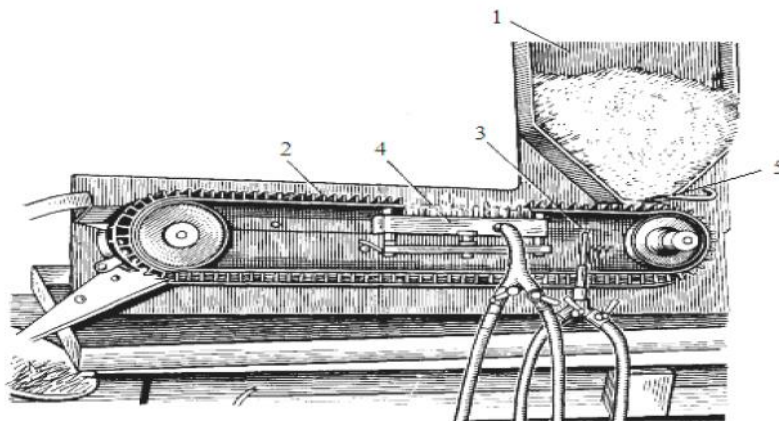


Рис. 3. Автомат для наповнення і запаювання ампул:
 1 – бункер, 2 – основний транспортер, 3 – пальник попереднього нагрівання, 4 – пальник для запаювання; 5 – шприцевий дозатор

Фактичний обсяг наповнення ампул і флаконів повинен відповідати нормам наповнення згідно з ДФУ (табл. 2).

Таблиця 2

Норми наповнення ампул і флаконів згідно з ДФУ

Номинальний об'єм	Об'єм наповнення, мл	
	для рухомих рідин	для в'язких рідин
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
30,0	30,80	31,20
50,0 і більше	2 %	3 %

Проміжок часу від заповнення ампули (флакона) розчином до її запаювання повинен бути мінімальним для запобігання забруднення розчину з повітря та браку продукції.

В даний час запаювання ампул за допомогою газових пальників здійснюється двома основними способами:

- опалювання кінчиків капілярів (рис. 3);
- відтягненням капілярів.

У виняткових випадках може використовуватися запаювання електричним нагріванням або закупорювання пластмасою.

Для закупорювання ін'єкційних форм у флакони використовують пробки спеціальних сортів каучуку і металеві ковпачки.

Наповнені і запаяні ампули та флакони піддають стерилізації. Існує три групи **методів стерилізації**:

- механічні;
- хімічні;
- фізичні.

До **механічних методів** стерилізації відносять стерильну фільтрацію з використанням глибинних і мембранних фільтрів.

До **хімічних методів** стерилізації відносяться газова стерилізація із застосуванням стерилізантів, які володіють бактеріостатичним або бактерицидним ефектом. Використання консервантів також умовно можна віднести до методів хімічної стерилізації.

До **фізичних методів** відносяться види стерилізації, викликані фізичними чинниками: термічна (теплова) стерилізація, радіаційна стерилізація, ультразвукова стерилізація, стерилізація струмами високої частоти і НВЧ-випромінюванням, УФ-випромінюванням тощо.

Залежно від температурного режиму та умов проведення **теплова стерилізація** поділяється на: автоклавування, стерилізацію текучою парою, тиндалізацію, повітряну стерилізацію.

Після позитивного висновку про якість готового продукту за всіма показниками НД ампули маркують і пакують.

Приклад: виробнича рецептура *Solutionis Dimedroli pro injectionibus*.

Розчин димедролу 1 % для ін'єкцій в ампулах по 1 і 2 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Димедрол (дифенгідраміну гідрохлорид)	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 409	100	10,0 г
2.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0 – 6,8	до 1 л
3.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна рідина. рН готового продукту 5,0 - 6,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Препарат повинен бути стерильним – випробування проводять відповідно до вимог ДФУ. Препарат в умовах випробування немає антимикробної дії. Прозорість і кольоровість встановлюють відповідно до вимог ДФУ.

Випробування на токсичність проводять відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – список Б; в сухому, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 3 роки.

Застосування: основний представник групи антигістамінних препаратів; застосовується як заспокійливий і снодійний засіб.

Короткий опис технології отримання 1 % розчину димедролу для ін'єкцій в ампулах по 1 мл

Склад (ДФ Х, С. 468):

Димедролу – 10,0 г

Води для ін'єкцій – до 1 л.

Робочий пропис:

Димедролу – 1,0 г

Води для ін'єкцій – до 100 мл.

Приготування. Технологічний процес починають з підготовки 10 ампул з нейтрального скла до наповнення – розкриття, миття та

сушіння. Внутрішню мийку ампул здійснюють за допомогою лабораторної установки вакуумним або шприцевим способом. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 °С.

Розраховану кількість димедролу поміщають в стерильну мірну ємність місткістю 100 мл і розчиняють у воді для ін'єкцій. Отриманий розчин доводять водою до мітки і ретельно перемішують.

Розчин коригують за змістом димедролу і *pH*, фільтрують і поміщають у підготовлені ампули.

Кількісне визначення проводять згідно із ст. 226 ДФ СРСР (вміст димедролу в 1 мл розчину повинно бути 0,0097 - 0,0103).

Запаювання ампул. Ампули запаюють в полум'ї газового пальника. Кінець кожної ампули вносять в зелену зону полум'я і повертають навколо осі до повного оплавлення капіляра.

Стерилізацію ампул здійснюють із застосуванням насиченого пара при надлишковому тиску 0,11–0,02 МПа з температурою 120 ± 2 °С. Час стерилізації 8 - 15 хв відповідно до вказівок регламенту.

Контроль якості запаювання ампул. Після стерилізації гарячі ампули занурюють у холодну, підфарбовану метиленовим синім воду і залишають на 2 - 3 хв. Якщо ампули погано запаяні або на них є тріщини, то через різницю тиску забарвлений розчин проникає всередину. Пофарбовані ампули відбраковують, а решту промивають очищеною водою, висушують і проводять контроль на відсутність механічних домішок.

Відсутність сторонніх механічних домішок проводять шляхом 100 % перегляду ампул візуально на чорному і білому фоні, з використанням електролампи потужністю 60 Вт з рефлектором, на відстані 25 см від очей. У розчині не повинно бути сторонніх механічних домішок (скло, обвуглені частинки органічних волокон, волоски з матеріалу тощо), видимих неозброєним оком.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – згідно з ДФ СРСР X, с. 468.

Маркування та пакування. На кожну ампулу наносять напис, на якому вказують назву розчину, його концентрацію і об'єм. Пакують в

коробки, на які наклеюють етикетки. На етикетці вказують підприємство-виробник (назва препарату національною та латинською мовами, концентрацію, об'єм розчину в ампулі).

Приготування розчинів для ін'єкцій зі стабілізаторами

Важливою вимогою, що пред'являються до ін'єкційних розчинів, є їх стабільність протягом регламентованого терміну зберігання.

Стабільність препарату – це здатність лікарської речовини зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом часу, передбаченого НД. Деякі лікарські речовини, нестійкі при виробництві або зберіганні, не витримують умов теплової стерилізації і можуть піддаватися різним хімічним перетворенням в розчині. При цьому протікають такі хімічні реакції як гідроліз, окисно-відновні і фотохімічні процеси, ізомеризація тощо. Багато реакцій ініціюються під впливом світла, кисню повітря, підвищеної температури при стерилізації, зміною значення *pH* розчину, наявністю хімічних домішок у вихідній сировині, за рахунок вилуговування скла та інших факторів.

Стабільність ін'єкційних розчинів, в першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і лікарських речовин, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності у воді і розчинах кисню, *pH* розчинів, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов виробництва та зберігання препаратів.

Стабілізацію розчинів проводять фізичними і хімічними методами.

До фізичних методів відносяться: роздільне ампулування лікарських речовин і розчинника, підбір ампул з хімічно стійкого матеріалу, покриття внутрішньої поверхні ампул спеціальними полімерними плівками, заміна скла на полімер, застосування газового захисту.

Хімічні методи засновані на додаванні стабілізаторів або антиоксидантів. Стабілізатори можуть сповільнювати або усувати небажані хімічні реакції, створювати певне значення *pH* розчинів, підвищувати розчинність лікарських речовин або утримувати останні

у зваженому стані. Вибір стабілізатора залежить від природи лікарських речовин.

Лікарські речовини, що потребують стабілізації, можна умовно розділити на три групи:

- солі, утворені слабкими основами і сильними кислотами (солі алкалоїдів, солі азотистих і синтетичних азотистих основ тощо);
- солі, утворені сильними основами і слабкими кислотами (натрію тіосульфат, теофілін, натрію кофеїн-бензоат тощо);
- легко окислювальні речовини (кислота аскорбінова тощо).

Для стабілізації розчинів речовин першої групи використовують 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, другої групи – 0,1 М розчин натрію гідроксиду або натрію гідрокарбонату.

З метою стабілізації розчинів легко окислювальних речовин використовують антиоксиданти – речовини, що окислюються значно легше лікарських речовин. До них відносяться: натрію сульфїт, натрію бісульфїт, ронгалїт, тіосечовина, кислота аскорбінова, трилон Б тощо.

Імовірність окислення лікарських речовин знижується із зменшенням концентрації кисню в розчиннику і над розчином. Тому розчинники, використовувані для приготування ін'єкційних розчинів, повинні бути звільнені від кисню шляхом кип'ятіння, насиченням вуглецю діоксидом або азотом, та іншими методами. В умовах промислового виробництва ін'єкційних розчинів попереднє зв'язування кисню в розчиннику нерационально, тому що на наступних технологічних стадіях виробництва розчинів в ампулах відбувається його насичення. Доцільніше видаляти його безпосередньо перед заповненням ампул. Одним із способів видалення кисню і стабілізації деяких ін'єкційних розчинів є газовий захист.

Одним із методів стабілізації легко окислювальних речовин є використання високомолекулярних або поверхнево-активних речовин (пропіленгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою тощо). Застосування консервантів (спирту етилового 95 %, спирту етилового з гліцерином, ніпагіну, ніпазолу, хлорбутанолу гідрату

тощо), сприяє підвищенню стабільності багатьох препаратів в ампулах.

Розчини ряду нестійких речовин не можуть набувати необхідну стійкість при використанні тільки одного способу стабілізації. У цьому випадку необхідно використовувати поєднання стабілізуючих чинників (комбінований захист).

Приклад: виробнича рецептура *Solutionis Novocaini pro injectionibus*.

Розчин новокаїну 0,5 %, 1%, 2 % для ін'єкцій в ампулах по 2 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Новокаїну гідрохлорид	ФС 42-2709-90	99,5	5,0 г 10,0 г 20,0 г
2.	Кислота хлористоводнева 0,1 М	ДФУ, с. 380 ГОСТ 3118-77		до рН 3,8 – 4,5
3.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	рН 5,0 – 6,8	до 1 л
4.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485- 85; ТУ 64-238-80		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна рідина. рН готового продукту 3,8 - 4,5. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Препарат повинен бути стерильним – випробування проводять відповідно до вимог ДФУ. Препарат в умовах випробування не має антимікробної дії. Прозорість і кольоровість встановлюють відповідно до вимог ДФУ. Випробування на токсичність проводять відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – список Б; в сухому, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 3 роки.

Застосування: 0,5 % розчин новокаїну гідрохлориду для інфільтраційної анестезії, 1 % і 2 % розчини – для провідникової анестезії.

**Короткий опис технології отримання 0,5 % розчину
новокаїну для ін'єкцій в ампулах по 2 мл**

Склад (ГФ Х, С. 468):

Новокаїну гідрохлориду	– 5,0 г
Кислоти хлористоводневої 0,1 М	– до рН 3,8 - 4,5
Води для ін'єкцій	– до 1 л

Робочий пропис:

Новокаїну гідрохлориду	– 0,5 г
Кислоти хлористоводневої 0,1 М	– до рН 3,8–4,5
Води для ін'єкцій	– до 100 мл

Приготування. Технологічний процес починають з підготовки 10 ампул з нейтрального скла до наповнення – розкриття, миття та сушки. Внутрішню мийку ампул здійснюють за допомогою лабораторної установки вакуумним або шприцевим способом. Сушку ампул проводять у сушильній шафі за температури 180 °С. Розраховану кількість новокаїну гідрохлориду поміщають в стерильну мірну ємність місткістю 100 мл, розчиняють у воді для ін'єкцій, підкисленою розрахованою кількістю стерильного 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (відмірюють за допомогою мікробюретки або дозують краплями). Для зручності роботи в лабораторних умовах можна користуватися 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої (відмірюючи її в 10 разів більше за об'ємом). Отриманий розчин доводять водою до мітки і ретельно перемішують.

Кількісне визначення проводять методом рефрактометрії (вміст новокаїну гідрохлориду в 1 мл розчину відповідно повинно бути 0,00485 - 0,00515).

Запаювання ампул. Ампули запаюють у полум'ї газового пальника. Кінець кожної ампули вносять в зелену зону полум'я і повертають навколо осі до повного оплавлення капіляра.

Стерилізацію ампул здійснюють із застосуванням насиченої пари при надлишковому тиску $0,11 \pm 0,02$ МПа з температурою 120 ± 2 °С. Час стерилізації 8 - 15 хв відповідно до вказівок регламенту.

Контроль якості запаювання ампул. Після стерилізації гарячі ампули занурюють у холодну, підфарбовану метиленовим синім воду

і залишають на 2 - 3 хв. Якщо ампули погано запаяні або на них є тріщини, то через різницю тиску забарвлений розчин проникає всередину. Пофарбовані ампули відбраковують, а решту промивають очищеною водою, висушують і проводять контроль на відсутність механічних домішок. Відсутність сторонніх механічних домішок проводять шляхом 100 % перегляду ампул візуально на чорному і білому фоні з використанням електролампи потужністю 60 Вт з рефлектором на відстані 25 см від очей. У розчині не повинно бути сторонніх механічних домішок (скло, обвуглені частинки органічних волокон, волоски з матеріалу тощо), видимих неозброєним оком.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – згідно з ДФ Х, с. 468.

Маркування та упаковка. На кожен ампулу наносять напис, на якому вказують назву розчину, його концентрацію і об'єм. Пакують в коробку, поміщаючи ампули в осередки для кожної ампули. На коробки наклеюють етикетки. На етикетці вказують підприємство-виробник, назву препарату національною та латинською мовами, концентрацію, об'єм розчину в ампулі.

Виробництво розчинів для ін'єкцій, що виготовляють без теплової стерилізації (асептично). Олійні розчини

Поняття «асептика» передбачає проведення комплексу заходів, що зводять до мінімуму можливість попадання мікроорганізмів в лікарські препарати на всіх етапах технологічного процесу.

Створення асептичних умов вимагає обов'язкового обліку всіх можливих джерел мікробної контамінації препаратів: виробничі приміщення, вентиляційне повітря, допоміжні матеріали, лікарські речовини, розчинники, використовуване обладнання, персонал і недотримання виробничої дисципліни.

Відповідні асептичні умови виробництва стерильних препаратів забезпечуються в зонах з класом чистоти А і навколишнім їй середовищем класу В. Клас чистоти А призначений для виробництва

продукції, що не піддається термічній стерилізації і вимагає повного виключення ризику можливого забруднення.

Для досягнення певного класу чистоти приміщення і повітря, що надходить, піддають спеціальній обробці: приміщення обробляють дезінфікуючими речовинами або розчинами, повітря фільтрують і обробляють УФ-променями. Для отримання повітря з необхідними характеристиками повинні бути використані методи, що пройшли валідацію, внесені в регламент (виробничу рецептуру і технологічні інструкції) і узгоджені в установленому порядку з державним експертним органом.

Джерела води, обладнання для обробки води і отриману воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а при необхідності на контамінацію бактеріальними ендотоксинами.

У чистих зонах, в яких ведеться технологічний процес в асептичних умовах, діяльність персоналу повинна бути обмеженою і контрольованою, щоб уникнути надлишкового виділення часток і мікроорганізмів, обумовленого посиленою руховою активністю.

Технологічний одяг персоналу, що працює в приміщеннях класів А-В, не повинен виділяти волокна або часточки та повинен затримувати частки, що відокремлюються від тіла. Головний убір повинен повністю закривати волосся і бути вставленим під комір костюма. На обличчі необхідно носити маску. Слід використовувати відповідним чином простерилізовані та неопудрені гумові або пластикові перчатки і простерилізовані або продезінфіковані бахіли. Нижні краї штанів мають бути вставлені в бахіли, а рукави одягу – у перчатки.

Дотримання всіх умов асептики особливо важливо при виробництві лікарських препаратів для ін'єкцій, що не піддають тепловій стерилізації. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчинів з термолабільними речовинами (барбаміл, адреналіну гідрохлорид, еуфілін) або речовинами, що володіють вираженою бактерицидною активністю (аміназин, дипразин, гексаметилентетрамін тощо).

Розчини гексаметилентетраміну при звичайній температурі порівняно стійкі і чинять бактерицидну дію. При підвищенні температури відбувається гідроліз гексаметилентетраміну з утворенням формальдегіду та аміаку, тому приготування 40 % розчину гексаметилентетраміну проводять в асептичних умовах, без теплової стерилізації. Лікарська речовина, що використовується для приготування ін'єкційного розчину, має бути більш високої якості, не містити амінів, солей амонію та параформу. Якщо немає сорту «для ін'єкцій», то гексаметилентетрамін піддають спеціальному очищенню.

Для отримання стабільних розчинів еуфіліну користуються сортом «для ін'єкцій» з підвищеним вмістом етилендіаміну (18 - 22 % замість 14 - 18 %). Воду для ін'єкцій, призначену для приготування розчинів еуфіліну, звільняють від вуглекислоти. Ці заходи спрямовані на запобігання гідролізу еуфіліну. 12 - 24 % розчини еуфіліну для ін'єкцій готують в асептичних умовах, без стабілізаторів, наповнюють і запаюють ампули в струмі азоту (газовий захист).

Деякі ін'єкційні розчини, які готують в асептичних умовах, повинні містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях. Кількість речовин, подібних до хлоробутанолу, крезолу, фенолу не повинна перевищувати 0,5 %, сірчистого ангідриду чи еквівалентних кількостей сульфіту, бісульфіту або метабісульфіту калію або натрію – 0,2 %.

Поряд з водними ін'єкційними розчинами випускаються також **розчини на неводних розчинниках**, до яких відносяться: жирні олії, спирти (одноатомні, багатоатомні), ефіри (прості, складні), аміді, сульфоксиди і сульфони.

Особливості приготування олійних розчинів для ін'єкцій в ампулах полягають у наступному: олії попередньо стерилізують (120 °C протягом 2 год); препарат розчиняють у напівохолодженій олії; в ряді випадків для поліпшення розчинності вводять співрозчинники: бензиловий спирт, бензилбензоат; ампули заповнюють шприцевим методом, запаюють методом відтягнення капілярів; стерилізують при 100 - 110 °C упродовж 30 хв.

Деякі розчинники, які відносяться до групи простих і складних ефірів, використовуються як замітники олій і є менш в'язкими засобами. До них відносяться етилові ефіри олеїнової, лінолевої, ліноленої кислот, октиловий ефір левуленової кислоти, ізопропіловий ефір миристинової кислоти тощо. Етилолеат, ізопропілмірилат забезпечують пролонговану дію гормональних препаратів, антибіотиків і збільшують терміни їх придатності.

Промисловістю також випускаються водні та олійні суспензії в ампулах.

Важливе значення в технології приготування ін'єкційних розчинів, що не піддають тепловій стерилізації, відіграє процес фільтрування через бактеріальні фільтри, при якому мікроорганізми видаляються з розчину, тим самим забезпечується його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів різних конструкцій.

Приклад: виробнича рецептура *Solutionis Hexamethylentetramini pro injectionibus*.

Розчин гексаметилентетраміну 40 % для ін'єкцій в ампулах по 5 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Гексаметилентетрамін для ін'єкцій	ФС 42-2488-87	не менше 99,0	400,0 г
2.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0 – 6,8	до 1 л
3.	Ампули УСП-1; НС-1; НС-3	ОСТ 64-2-485-85; ТУ 64-238-80		

Специфікації на готову продукцію

Опис. Прозора безбарвна рідина. рН готового продукту 7,8 - 8,2. Сторонні домішки – загальний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність, токсичність – відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – при температурі, що не перевищує 20 °С.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: антисептичний засіб при інфекційних процесах сечостатевої системи.

Короткий опис технології виробництва 40 % розчину гексаметилентетраміну для ін'єкцій по 5 мл

Склад (ДФ СРСР X, с. 329):

Гексаметилентетрамін – 400,0 г

Вода для ін'єкцій – до 1 л

Робочий пропис:

Гексаметилентетрамін – 40,0 г

Вода для ін'єкцій – до 100 мл

Приготування. Проводять розкриття капілярів, мийку, сушку і стерилізацію 5 ампул нейтрального скла.

Водний розчин гексаметилентетраміну при звичайній температурі порівняно стійкий (має антисептичні властивості), однак під впливом високої температури легко гідролізується з утворенням формальдегіду та аміаку. Тому приготування розчину ведуть в строго асептичних умовах і отриманий розчин не піддають тепловій стерилізації.

Розраховану кількість гексаметилентетраміну відважують в асептичних умовах, вносять в стерильну мірну ємність, розчиняють у воді для ін'єкцій і доводять водою до мітки.

Розчин фільтрують через стерильний фільтр, а потім через стерильний мембранний фільтр «Владіпор». Максимальний розмір пор 0,3 мкм.

Контроль якості. Контроль напівпродуктів і готового продукту проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва. У 1 мл розчину повинно бути 0,388 - 0,412 г гексаметилентетраміну. У розчині не повинно бути сторонніх механічних домішок (скло, обуглені частинки органічних волокон, волокна з матеріалу тощо), видимих неозброєним оком. Розчин повинен мати рН 7,8 - 8,2.

Маркування та пакування (див. попередні картки).

Виробництво інфузійних лікарських препаратів

До **інфузійних розчинів** відносяться так звані фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин та органів, не викликаючи порушень фізіологічної рівноваги в організмі.

Розчини, що за властивостями максимально наближаються до плазми крові людини, називають **кровозамінними рідинами**.

Класифікація інфузійних розчинів за функціональним призначенням:

- регулятори водно-сольового балансу і кислотно-основної рівноваги: сольові розчини, осмодиуретики. Розчини здійснюють корекцію складу крові при зневодненні, викликаному діареєю, набряках мозку, токсикозах;
- гемодинамічні (протишокові) розчини призначені для лікування шоку різної етіології та відновлення порушень гемодинаміки, в тому числі мікроциркуляції, при використанні апаратів штучного кровообігу для розведення крові під час операцій;
- дезінтоксикаційні розчини, що сприяють виведенню токсинів при інтоксикаціях різної етіології;
- препарати для парентерального харчування служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки живильних речовин до органів і тканин;
- переносники кисню відновлюють дихальну функцію крові;
- розчини комплексної дії володіють широким діапазоном дії, тобто комбінують у собі дію перерахованих вище груп інфузійних розчинів.

Більшість інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічні, ізоіонічні та ізогідричні. Їх в'язкість повинна відповідати в'язкості плазми крові.

Ізогідричність – здатність зберігати сталість концентрації водневих іонів, тобто значення рН інфузійного розчину має бути рівним рН плазми крові. Ізогідричність досягається введенням буферних розчинів.

Ізоіонічність – це властивість інфузійних розчинів містити певні іони в співвідношенні і кількостях, типових для сироватки крові.

При використанні інфузійних розчинів часто виникає необхідність в їх тривалій циркуляції при введенні в кров'яне русло. З цією метою додають речовини, що підвищують в'язкість розчинів, наближаючи її до в'язкості плазми крові людини. З числа синтетичних ВМС найбільш часто використовують декстран, до групи натуральних відносять желатин.

У нормі значення pH крові 7,36 - 7,47, в'язкість – 0,015 - 0,016 Н×с/см². Осмотичний тиск плазми крові тримається на рівні $72,52 \times 10^4$ Н/м² (Па) або 7,4 атм. Температура депресії сироватки крові – 0,52 °С.

Ізотонічними називають розчини з осмотичним тиском, рівним осмотичному тиску рідин організму: спинномозкової рідини, лімфи, слізної рідини тощо. Розчини з меншим осмотичним тиском називають гіпотонічними, з більшим – гіпертонічними. Розчини, що відрізняються за осмотичним тиском від плазми крові, при введенні в організм викликають больові відчуття.

Ізотонічність досягається додаванням розрахункових кількостей натрію хлориду, глюкози, натрію сульфату тощо. Ізотонічні концентрації лікарських речовин в розчинах можна розрахувати наступними способами:

- криоскопічним методом, заснованим на законі Рауля;
- методом, заснованим на законі Вант-Гоффа;
- за ізотонічними еквівалентами по натрію хлориду;
- графічними методами за номограмами.

Для запобігання таких ускладнень при парентеральному введенні лікарських засобів як гіпо- та гіперосмолярні стани, порушення згортання крові, утворення тромбів тощо, в розчинах для ін'єкцій визначають показники осмоляльності та осмолярності.

Згідно з визначенням Європейської фармакопеї, **осмоляльність** (ξ_m) – це показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину.

$$\xi_m = Vm\Phi$$

де: V – сумарна кількість іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини в результаті дисоціації. Якщо розчинена речовина не дисоціює на іони, $V = 1$;

m – моляльність розчину, тобто кількість розчиненої речовини на кілограм розчинника;

Φ – молекулярний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами протилежного знака в розчині і залежить від величини m .

Поряд з поняттям «осмоляльність» на практиці використовується поняття «осмолярність». Ці показники близькі за своїм значенням і відрізняються тільки способом позначення концентрації розчинів – моляльної та молярної.

До найпоширеніших інфузійних розчинів відносять: 0,9 % розчин натрію хлориду ізотонічний, фізіологічний розчин плазми крові, а також багатокомпонентні препарати електролітів: дисоль, трисоль, ацесоль, хлосоль, розчин Рінгера тощо.

Провідне місце в номенклатурі інфузійних розчинів займають розчини глюкози 5 %, 10 %, 20 % і 40 %. Розчин глюкози широко застосовують у медичній практиці при гіпоглікемії, інфекційних захворюваннях, хворобах печінки, набряках легенів і різних інтоксикаціях. Гіпертонічні (концентровані 10 - 40 %) розчини глюкози використовують в якості постачальників вуглеводів при парентеральному харчуванні.

В якості парентерального харчування в медичній практиці широко застосовуються інфузійні розчини на основі декстрану, такі як реополіглюкін, поліоглюкін.

Одними з найбільш розповсюджених інфузійних розчинів, що підтримують колоїдний осмотичний тиск на рівні аналогічного показника крові, є препарати на основі полівінілпіролідону, зокрема «Неогемодез» і «Гемодез Н».

Розчинники для інфузійних лікарських препаратів. Одним з основних розчинників, застосовуваних у приготуванні інфузійних лікарських засобів, є вода для ін'єкцій. Вода – найзручніший з фізіологічної точки зору розчинник, так як вона за своїм складом і pH

близька до рідин організму. Використовують також ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, розчин глюкози 5 % та інші водні розчини, а також неводні розчинники – жирні рослинні олії.

Для поліпшення розчинності важкорозчинних субстанцій та підвищення стабільності розчину застосовують одно- і багатоатомні спирти. З одноатомних спиртів – спирт етиловий, з багатоатомних – пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколь.

Стабілізація інфузійних розчинів. Стабільність інфузій залежить від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, значення *pH* розчину, наявності іонів важких металів, що потрапляють в розчин з лікарських речовин, кисню, що міститься у воді та повітрі над розчином, температури стерилізації.

Хімічна стабільність визначається стійкістю активних інгредієнтів до гідролітичного розкладання та окислення і досягається додаванням відповідних стабілізаторів або антиоксидантів.

Широко поширена технологія забезпечення стабільності розчинів за допомогою введення до їх складу:

- кислотних або лужних агентів – кислот хлористоводневої, метансульфонової, пропіонової, малеїнової, бурштинової, оцтової, а також солей натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду, магнію хлориду, натрію гідрокарбонату;
- антиоксидантів – кислот аскорбінової та тіомолочної, сульфітів, L-цистеїну, монотіогліцерину, пропілгалату тощо;
- солюбілізаторів – маніту, карбоксиметилцелюлози, сорбіту;
- поверхнево-активних речовин різної хімічної природи – поліоксіетильованого ефіру сорбітану, поліоксіетильованої рицинової олії або аніонних ПАР – натрію лаурилсульфату, натрію і калію лауратів, натрію олеату.

Виробництво інфузійних розчинів включає наступні стадії та операції: підготовку виробництва, підготовку лікарських речовин і розчинників, підготовку флаконів і закупорювальних засобів, приготування та очищення розчину, наповнення, закупорювання і закату контейнерів (флаконів), стерилізацію контейнерів (флаконів), упаковку, маркування готової продукції.

Підготовку виробництва інфузійних розчинів здійснюють так само, як і ін'єкційних. Очищення повітря, що подається в приміщення А, В і С класів чистоти, повинно бути триступеневим. На першому ступені застосовуються осередкові фільтри типу ФЯВ або ФЯП, на другому – сухі рулонні фільтри типу ФРП, на третьому – осередкові фільтри типу ФЯЛ, ЛАЙК, комбіновані фільтри типу УФ або фільтри типу HEPA, VERA або ULPA.

Згідно з GMP ВООЗ для виробництва стерильної лікарської продукції слід використовувати обладнання, яке можливе ефективно стерилізувати парою, сухим жаром або іншими способами.

Підготовку води для ін'єкцій, як правило, здійснюють за технологіями, запропонованими у технологічних регламентах (виробничій рецептурі і технологічних інструкціях) кожним підприємством-виробником.

Підготовка тари і закупорювальних матеріалів включає в себе ряд операцій: мийку зовнішньої і внутрішньої поверхонь флаконів, в основному із застосуванням шприцевого або ультразвукового методів або їх поєднання.

Стерилізацію флаконів проводять у сушильно-стерилізуючих установках тунельного типу, де флакони проходять три зони: нагрівання до температури стерилізації в межах 131 ± 135 °С, витримку при цій температурі і охолодження.

Мийку пробок і ковпачків здійснюють із застосуванням декількох операцій, що чергуються: обробки миючими засобами, дозволеними до застосування, кип'ятіння в розчині їдкого натру, кальцинованої соди та кип'ятіння у розчині кислоти хлористоводневої. Після кожної операції проводять промивку пробок водою проточною водопровідною, а потім водою очищеною.

Стерилізацію пробок проводять в автоклаві обробкою насиченою парою з наступною сушкою стерильним гарячим повітрям. Для підготовки пробок використовують промислові пральні машини і котли для кип'ятіння пробок.

Мийку, сушку і стерилізацію ковпачків проводять ідентично до операцій підготовки пробок.

Приготування і очищення розчинів здійснюють відповідно до вимог технологічного процесу.

Розчини для інфузій готують масо-об'ємним способом, в разі приготування нев'язких розчинів, тобто розчинні речовини беруть по масі, а розчинник додають до отримання необхідного об'єму.

Розчинення лікарських речовин, ізотонування і стабілізацію розчинів для інфузій проводять в реакторах (скляних, фарфорових або зі спеціальних сортів високоякісної сталі), герметично закритих, забезпечених магнітною або механічною мішалкою (лопатевою, пропелерною, турбінною).

Для збільшення швидкості розчинення необхідно змінювати температурний режим і швидкість перемішування, зменшувати в'язкість шляхом зміни гідродинамічних умов, а також попередньо подрібнювати вихідну сировину.

Очистку інфузійних розчинів проводять на фільтраційних установках «Міліпор» або «Сарторіус».

Наповнення, закупорювання та закатку флаконів з інфузійними розчинами здійснюють за допомогою дозуючих пристроїв на розливальні-закатні машини.

Стерилізацію інфузійних розчинів в первинній упаковці (флакони місткістю 100, 250 і 450 мл, скло марки НС-2) проводять термічними методами стерилізації, зокрема, паром, для водних препаратів – в автоклаві. Останнім часом застосовується метод стерилізуючої фільтрації.

Упаковку, маркування готової продукції проводять загальноприйнятими способами.

Після стовідсоткового контролю на відсутність механічних включень контейнери (флакони, тарозакупорювальні засоби з полімерних матеріалів) етикетують та пакують.

На етикетці вказують: «Україна», підприємство-виробник, місто (у ряді випадків – адреса), назву препарату латинською та національною мовами, склад, концентрацію або іонний склад препарату в моль/г, об'єм препарату в мілілітрах, «Стерильно»,

осмолярність, умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

Приклад: виробнича рецептура *Solutionis pro injectionibus Neohaemodezi*.

Інфузійний розчин неогемодезу у флаконах по 50, 100 і 250 мл

Специфікації на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Полівінілпіролідон низькомолекулярний (повідон) (М.м. 8000 ± 2000)	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 436		60,0
2.	Натрію хлорид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 422	99,0	5,50
3.	Калію хлорид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 365 ДФ Х, с. 362	99,0	0,50
4.	Кальцію хлорид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 370 ФС 42-2567-94	98,0	0,42
5.	Магнію хлорид	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 391 ДСТ 4209-77	98,0	0,005
6.	Натрію гідрокарбонат	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 410	99,0	0,23
7.	Вода для ін'єкцій	ДФУ, вип. 1, доп. 4, с. 385	pH 5,0 – 7,0	
8.	Флакони	ГОСТ 107-82-85 НТД 107-82-85 11-250-1-НС-2 1-450-1-НС-2		

Специфікація на готову продукцію

Опис. Прозора рідина жовтуватого кольору. Відносна в'язкість 1,5 - 2,1. рН готового продукту 5,2 - 7,0. Сторонні домішки – сумарний вміст не більше 2 %. Стерильність, прозорість, пірогенність, токсичність – відповідно до вимог ДФУ.

Зберігання – при температурі від 0 до 20 °С.

Термін придатності – 2 роки.

Примітка: при транспортуванні допускається заморожування препарату.

Неогемодез належить до групи плазмозамінних розчинів і лікарських засобів, що регулюють метаболічні процеси в організмі та зв'язують токсини.

Короткий опис технології отримання неогемодезу у флаконах по 50 мл

Склад (ФС 42У-138-784-98):

Полівінілпіролідон (ПВП) низькомолекулярний (8000 ± 2000) – 6,00 г

Натрію хлорид	– 0,5500 г
Калію хлорид	– 0,0500 г
Кальцію хлорид	– 0,0420 г
Магнію хлорид	– 0,0005 г
Натрію гідрокарбонат	– 0,023 г
Вода для ін'єкцій	– до 100 мл

Іонний склад на 1 моль:

Натрій-іон	– 0,22000 мг
Калій-іон	– 0,02200 мг
Кальцій-іон	– 0,00900 мг
Магній-іон	– 0,00006 мг
Хлор-іон	– 0,36000 мг

Приготування. Технологічний процес починають з мийки, сушіння і стерилізації флаконів. Зовнішнє миття перевернутих шийками вниз флаконів проводять за допомогою душу водою знесоленою. Внутрішню мийку здійснюють за допомогою установки вакуумної мийки. Якість мийки визначають вибірково по відсутності механічних включень, шляхом заповнення флаконів (3 - 5 штук) профільтрованою очищеною водою і переглядом їх на чорному і білому фоні при освітленні 60 Вт.

Сушку і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 - 200 °С протягом 60 хв.

Мийку гумових пробок здійснюють шляхом попереднього замочування їх у теплій (30 - 50 °С) воді з миючим засобом на 30 – 60 хв. Потім ретельно промивають водою очищеною з подальшим контролем промивних вод на відсутність механічних включень на чорному і білому фоні при освітленні 60 Вт.

Стерилізацію гумових пробок проводять парою під тиском 0,11 МПа при температурі 120 ± 1 °С протягом 45 хв.

Мийку, сушку і стерилізацію ковпачків проводять аналогічно гумовим пробкам.

Підготовлені ковпачки перевіряють вибірково в кількості не менше 10 зразків на відсутність механічних включень у промивних водах і стерильності за відповідними методиками НД.

Приготування розчину складається з наступних операцій: розчинення лікарської речовини; виготовлення і стабілізація розчину; стерильна фільтрація.

Розчин готують масо-об'ємним способом в асептичних умовах. Згідно з прописом відважують необхідну кількість ПВП, розчиняють в ємності в невеликій кількості води для ін'єкцій з температурою 40 – 60 °С.

Ізотонування і стабілізацію розчину проводять при температурі 20 °С. Розчиняють інгредієнти в послідовності, зазначеній в складі. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Приготований розчин повинен відповідати наступним вимогам:

- рН розчину – в інтервалі 5,2 - 7,0;
- зовнішній вигляд – прозорий розчин жовтуватого кольору;
- вміст кальцій-іона в 1 молі препарату повинний знаходитися в межах 0,082 - 0,101 мг;
- вміст калій-іона – 0,176 - 0,264 мг/моль;
- вміст натрій-іона – 1,98 - 2,42 мг/моль;
- вміст хлор-іона – 3,3 - 4 мг/моль;
- вміст ПВП – 0,055 - 0,065 мг/моль;
- відносна в'язкість – 1,4 - 2,0 кг/м³.

У разі невідповідності розчину наведеним даним, його коригують шляхом додавання за розрахунком відповідної речовини або води для ін'єкцій.

Стерильну фільтрацію розчину проводять за допомогою установки типу «Millipore» з розміром пор 0,22 мкм.

Заповнення флаконів розчином «Неогемодез» здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони закупорюють попередньо підготовленими пробками і алюмінієвими ковпачками, які фіксують на горловині флакона за допомогою обкатної машини.

Після закупорювання флакони стерилізують парою під тиском 0,11 МПа при температурі 120 °С протягом 8 хв, потім піддають контролю:

- на герметичність (згідно з ДФУ);
- на відсутність механічних включень (згідно з ДФУ).

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва згідно специфікаціям.

Контроль якості готової продукції – згідно з ФС 42У-138-784-89.

Маркування та пакування (див. попередні картки).

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація стерильних лікарських препаратів для парентерального застосування згідно з ДФУ.

2. Параметри, що визначаються при оцінці якості ампульного скла. Методи їх визначення.

3. Способи миття ампул, їх сушка і стерилізація.

4. Основні положення GMP щодо виробництва препаратів для парентерального застосування (вимоги до технологічного процесу, приміщень, обладнання та персоналу).

5. Основні стадії технологічного процесу виробництва ін'єкційних розчинів.

6. Стерильна фільтрація. Типи бактеріальних фільтрів, що використовуються у фармацевтичній промисловості.

7. Способи наповнення ампул ін'єкційними розчинами і способи їх запаювання. Обладнання, що використовується.
8. Способи стерилізації ін'єкційних розчинів в ампулах і флаконах.
9. Поняття стабільності фармацевтичних препаратів. Способи стабілізації ін'єкційних розчинів. Класифікація стабілізаторів.
10. Комплекс заходів, який забезпечує створення асептичних умов.
11. Особливості виробництва ін'єкційних розчинів, що не піддають тепловій стерилізації.
12. Особливості приготування олійних розчинів для ін'єкцій в ампулах.
13. Класифікація інфузійних розчинів.
14. Ізотонування ін'єкційних розчинів. Поняття осмоляльності і осмолярності розчинів. Методи розрахунку ізотонічності розчинів.
15. Основні стадії виробництва інфузійних розчинів.
16. Параметри контролю якості ін'єкційних препаратів згідно з ДФУ. Пакування, маркування готової продукції.

Тема 2. ЕКСТРАКЦІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

Практична робота № 2. Виробництво екстрактів рідких, густих та сухих. Інтенсифікація процесів екстрагування

Мета роботи: сформулювати знання про виготовлення рідких, густих та сухих екстрактів з використанням різних методів екстрагування та оцінювати їх якість відповідно до вимог ДФУ; вивчити обладнання для згущення та сушіння рідких витягів; навчитися оцінювати якість густих та сухих екстрактів відповідно до вимог ДФУ.

Виробництво рідких екстрактів

Рідкі екстракти (*Extracta fluida*) – рідкі концентровані водно-спиртові витяги, що одержують в кількості однієї частини за масою або об'ємом (тобто 1 кг або 1 л готового продукту) з 1 кг лікарської сировини.

Якщо екстракти містять діючі речовини, що визначаються кількісно (найчастіше за все це отруйні або сильнодіючі БАР), то крім доведення до необхідного об'єму (або маси), їх стандартизують також за вмістом діючих речовин.

В якості екстрагента при виробництві рідких екстрактів зазвичай використовують 50 - 70 % етанол, рідше – іншої концентрації.

Рідкі екстракти (1 : 1) можуть бути готовим продуктом або використовуватися в якості сировини у виробництві інших лікарських препаратів.

На фармацевтичних підприємствах також виробляють екстракти-концентрати, що далі використовують для приготування лікарських препаратів в умовах аптек. Вони являють собою стандартизовані рідкі або сухі витяги, призначені для швидкого виготовлення водних витягів в аптечній практиці. З цією метою на фармацевтичних підприємствах готують рідкі та сухі екстракти (відповідно 1 : 2 та 1 : 1 по відношенню до висушеної стандартної сировини, тобто з однієї частини рослинного матеріалу отримують дві частини рідкого або одну частину сухого

екстракту). В якості екстрагента застосовують етанол низької концентрації (20 - 40 %), щоб наблизити ці витяги за складом екстрагованих речовин до водних витягів.

Процес виробництва рідких екстрактів включає стадії:

- підготовка лікарської рослинної сировини (ЛРС) і екстрагента;
- екстрагування ЛРС;
- очищення витягу;
- стандартизація, фасування, пакування та маркування.

Підготовка сировини і екстрагента проводиться так само як і при одержанні настойок.

Підготовка виробництва включає підготовку повітря, приміщення, обладнання, персоналу, спецодягу відповідно класам чистоти С і D.

Підготовка сировини включає її подрібнення і просіювання. Згідно з вимогами НД рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір частинок, при цьому регламентується вміст великих частинок і пилу.

При отриманні витягу методом перколяції розрахунок необхідної кількості екстрагента проводять за формулою:

$$V = V \times n + PK$$

де n – число об'ємів екстрагента, необхідного для повного виснаження сировини (зазвичай потрібно від 5 до 10 об'ємів екстрагента, що залежить від властивостей сировини);

V – об'єм рідкого екстракту (готового продукту);

P – кількість рослинної сировини, кг або г;

K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною (для трави і листя становить 2 - 3, для кори і коренів – 1,3 - 1,5).

Однак зазначені величини K є усередненими, тому що навіть для одного й того ж виду сировини даний коефіцієнт може варіювати в широких межах (іноді різниться в кілька разів!) залежно від екстрагента, що використовується, зокрема концентрації спирту, ступеня і способу подрібнення сировини.

Екстрагування лікарської рослинної сировини здійснюють методами *дробової мацерації* в різних модифікаціях, *перколяції*

(рис. 4), різними видами *реперколяції*, *протитечійним екстрагуванням* (рис. 5).

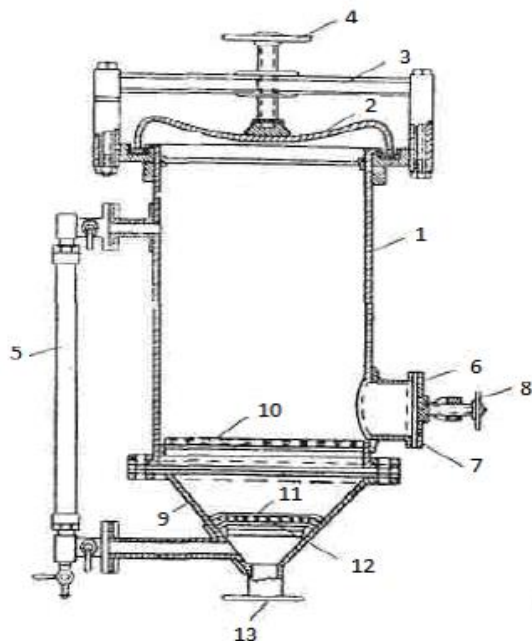


Рис. 4. Циліндричний перколятор: 1 – корпус; 2, 7 – кришка, 3 – притискна планка, 4, 8 – штурвал; 5 – мірне скло, що вказує кількість рідини в перколяторі; 6 – люк для вивантаження виснаженого матеріалу; 9 – конічне днище; 10 – перфороване дно; 11 – фільтрувальне полотно, 12 – сітка, 13 – патрубок

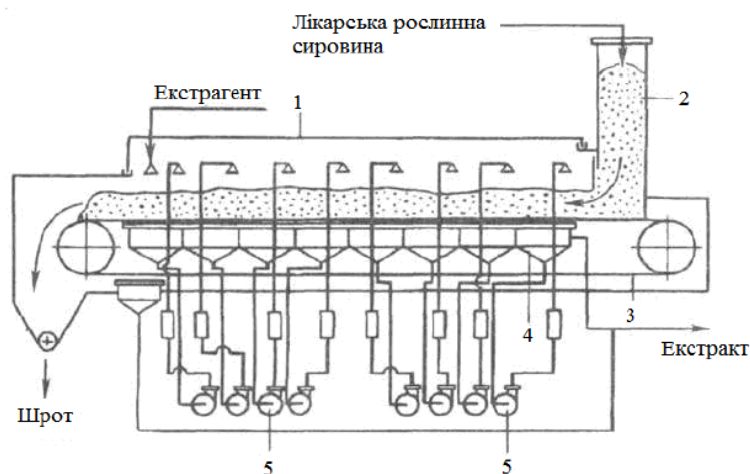


Рис. 5. Стрічковий екстрактор протитечійної дії: 1 – корпус, 2 – бункер, 3 – стрічковий транспортер; 4 – лійки; 5 – насоси

При проведенні реперколяції (повторної або багаторазової перколяції) необхідна концентрація витягу досягається використанням

батареї перколяторів (від 1 до 10), при цьому витяг з одного перколятора використовується для екстрагування сировини в наступному перколяторі (рис. 6).

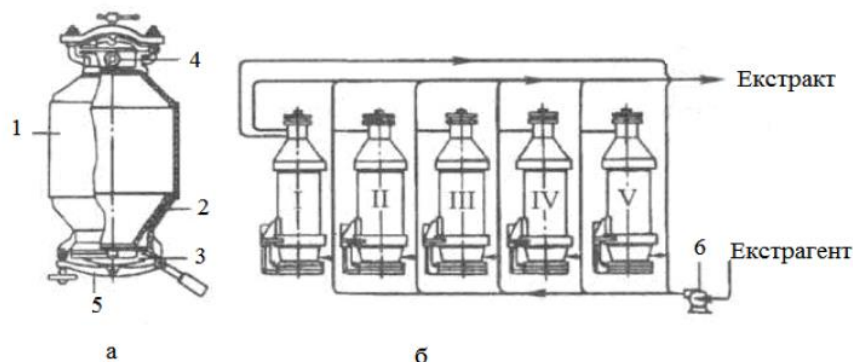


Рис. 6. Батарея перколяторів: а – одиночний апарат; б – батарея апаратів (I-V); 1 – корпус; 2 – перфороване дно (решітка), 3 – відкидне днище; 4 – штуцер для введення свіжого екстрагента; 5 – штуцер для відводу екстракту; 6 – насос

Для інтенсифікації процесу екстрагування можуть використовуватися такі технологічні прийоми: вплив ультразвукових хвиль, електроімпульсних розрядів, попередня обробка ЛРС іонізуючою радіацією (прискореними електронами або гамма-променями), використання як екстрагентів зріджених газів або надкритичних флюїдів та ін.

Стандартизація. Визначають органолептичні показники (колір, запах, мутність), проводять якісні реакції (найчастіше методом ТШХ), визначають вміст діючих речовин за методиками, зазначеними в окремих статтях, вміст спирту (ДФУ, с. 491), густину (ДФУ, с. 491), сухий залишок (ДФУ, с. 491), важкі метали – не більше 0,01 % (ДФУ, с. 493), вміст металів і пропанолу-23 – не більше 0,05 % (ДФУ, с. 493). Також визначають мікробіологічну контамінацію препарату (ДФУ, розд. 2.6.12).

Фасування. Пакування. Маркування. Рідкі екстракти, відповідно до вимог НД, поміщають в скляну тару різної ємності, закупорюють і маркують на напівавтоматичних і автоматичних лініях.

Зберігання. Зберігають у тарі, що забезпечує стабільність протягом зазначеного терміну придатності, і, якщо необхідно, в захищеному від світла місці. У процесі зберігання можливе випадання незначної кількості осаду.

Приклад: виробнича рецептура *Extracti Frangulae fluidum 1:1*.

Екстракт крушини рідкий у флаконах по 30 мл

Специфікації на вихідну сировину та екстрагенти

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Кора крушини	ДФ Х, с. 183. ДФ XI, вип. 2, с. 230.	Екстрактивних речовин не менше 20 %, вологість не більше 15 %, вміст похідних антрацену не менш 4,5 %	60,0 г
2.	Спирт етиловий ректифікат в.о.	ДФУ, доп. 1, с. 339	Не менш 95,1 % об., густина 0,805 – 0,812 г/см ³	до 1 л
3.	Вода очищена	ДФУ, доп. 1, с. 308	Питома електропровідність – не більше 4,3 мкСм/см при 20 °С, загальний вміст органічного вуглецю – не більше 0,5 мг/л	

Специфікації на готову продукцію

Опис. Рідина темно-бурого кольору, прозора в тонкому шарі, гіркого смаку. Сухий залишок – не менше 6 %. Вміст спирту – не менше 54 %. Важкі метали – не більше 0,01 %.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – не менше 2-х років.

Застосування: проносний засіб.

Короткий опис технології отримання екстракту крушини рідкого 1:1 у флаконах по 30 мл

Рідкий екстракт крушини готують методом перколяції.

Склад (ДФ Х, С. 258):

Кора крушини подрібнена – 1000,0 г

Спирт 70 % – до одержання 1 л екстракту

Робочий пропис

Кора крушини подрібнена – 60,0 г.

Спирт 70 % – до отримання 60 мл екстракту

Розрахунок кількості сировини і екстрагента для приготування рідкого екстракту крушини проводять, виходячи з наступних даних: $K = 1,5$, $n = 4$, міцність спирту-ректифікату – 96 %.

Отримання витягу. Рідкий екстракт крушини готують методом перколяції.

60,0 г кори крушини, подрібненої до розміру часток 0,5–7,0 мм, поміщають в колбу з притертою пробкою, зволожують 120 мл 70 % спирту, ретельно перемішують і залишають для набухання на 4 - 6 год. Потім на дно скляного перколятора поміщають 3 - 4-шаровий шматочок марлі і на нього щільно укладають набряклу кору, утрамбовуючи скляною паличкою, зверху поміщають фільтрувальний папір або марлю з вантажем.

Для видалення повітря, що знаходиться між частинками сировини, відкривають кран і рідину, що швидко витікає з перколятора в приймач, заливають назад в перколятор. Кран закривають і до сировини доливають екстрагент до «дзеркала» товщиною 1 - 2 см. Перколятор зверху закривають подвійним шаром поліетилену і залишають для настоювання на 24 години. Після закінчення зазначеного часу починають перколяцію з розрахованою швидкістю.

Витяг зливають у два збірника. У перший збирають 85 % перколяту в перерахунку на масу взятої сировини.

$$\begin{aligned} 60,0 & - 100 \% \\ x & - 85 \% \\ x & = \frac{60 \times 85}{100} = 51 \text{ мл.} \end{aligned}$$

Зібраний витяг переливають в склянку з притертою пробкою і роблять напис «перколят № 1».

У другій збірник зливають витяг до повної витрати екстрагента, переносять у круглодонну колбу і відганяють спирт.

Витяг упарюють під вакуумом до густої консистенції і після охолодження змішують з першим перколятом. Отриманий екстракт зливають у мірний циліндр, вимірюють об'єм і доводять до 60 мл 70 % спиртом, а потім залишають на дві доби за температури 10 °С для очищення від баластних і супутніх речовин. Відстояну прозору частину витягу фільтрують через подвійний складчастий фільтр, розливають по 30 мл, закупорюють і маркують згідно з НД.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікацією.

Контроль якості готової продукції – згідно з ДФУ.

Роблять висновок про відповідність показників якості готової продукції вимогам НД.

З відпрацьованої сировини рекуперують спирт промиванням водою.

Виробництво густих і сухих екстрактів

Густі екстракти (*Extracta spissa*) – концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 25 % (згідно з ДФ XI та ДФУ) або не більше 30 % (згідно з вимогами Європейської та Британської Фармакопеї). Густі екстракти найчастіше застосовують як субстанції для виробництва готових лікарських форм (капсул, таблеток, супозиторіїв, сиропів, еліксирів, бальзамів, мазей тощо).

Сухі екстракти (*Extracta sicca*) – тверді лікарські форми або субстанції, що одержують шляхом екстракції лікарської рослинної (тваринної) сировини з подальшим видаленням екстрагента та містять не більше 5 % вологи.

Виробництво густих і сухих екстрактів включає наступні стадії: підготовку лікарської рослинної сировини та екстрагента, екстрагування лікарської сировини, очищення витягу, сушку згущеного витягу; стандартизацію, фасування, пакування, маркування.

Виробництво сухих екстрактів додатково включає стадію сушки витягу, яка здійснюється або після згущення, або замість неї, безпосередньо після стадії очищення.

Підготовка лікарської рослинної сировини та екстрагенту

Сировину подрібнюють до необхідної величини частинок. В якості екстрагентів використовують воду очищену (у деяких випадках гарячу), водні розчини аміаку, хлороформну воду, етанол різних концентрацій, органічні розчинники: метанол, етилацетат, хлороформ, метиленхлорид, бензин, дихлоретан, ацетон, інколи – етер. Перспективними екстрагентами є зріджені гази (CO_2 , хладони, пропан-бутан тощо), надкритичні флюїди. Їх підготовка включає операції конденсації і переведення за відповідних тиску і температури в зріджений або надкритичний стан.

Екстрагування лікарської рослинної сировини. Витяги у виробництві густих і сухих екстрактів отримують наступними способами:

- різними варіантами ремацерації;
- перколяцією;
- реперколяцією;
- циркуляційним екстрагуванням;
- протитечійним екстрагуванням в батареї перколяторів з циркуляційним перемішуванням сировини і екстрагента;
- екстрагуванням з подрібненням сировини в середовищі екстрагента;
- вихровою екстракцією;
- екстрагуванням з використанням електромагнітних коливань, ультразвуку, електричних розрядів, електроплазмолізу, електродіалізу тощо;
- екстрагуванням зрідженими газами (CO_2 , хладонами різних марок, пропан-бутаном, рідше рідким аміаком);
- екстрагуванням надкритичними флюїдами (НКФ) (найчастіше НК- CO_2 , рідше НК-етиленом, НК-трифторметаном).

Очищення витягів. Проводиться кип'ятінням, спиртоочищенням, адсорбцією або їх комбінацією.

Спиртоочищення проводиться з попереднім упарюванням витягів до половинного об'єму відносно маси вихідної сировини. Після охолодження до витягу додають подвійний об'єм міцного (95 - 96 %) спирту.

етанолу. Все ретельно перемішують і залишають на 5 - 6 днів за температури не вище 10 °С. Відстояний шар зливають з осаду і фільтрують. Очищений витяг, за необхідності, піддають подальшому згущенню.

Згущення (концентрування) витягу. Очищені витяги упарюють під вакуумом при температурі 50 - 60 °С до необхідної консистенції. З численних конструкцій випарних апаратів у фітохімічному виробництві знайшли застосування роторний прямоточний випарник, циркуляційний вакуум-випарний апарат «Сімакс», пінний випарник, оскільки вони характеризуються ефективністю в роботі, надійністю, малою енергоємністю та зручністю в обслуговуванні. Їх пристрій і принцип роботи докладно описані в підручнику.

Висушування очищених витягів проводять з попередніми згущенням і без нього.

Сушіння попередньо згущеного витягу проводять під вакуумом в сушильних шафах при розрідженні 0,08 - 0,09 МПа. У процесі сушіння об'єм продукту збільшується в кілька десятків разів. Одержану рихлу легку масу у вигляді коржів розмелюють в кульовому млині. Висушування проводять також в барабанних вакуум-сушарках. Згущений витяг подається потоком між барабанами, що обертаються назустріч один одному. Барабани обігриваються зсередини. На поверхні барабанів утворюється тонка скориночка продукту, яка потім розмелюється.

Висушування рідких витягів здійснюється в розпилювальних або сублімаційних (ліофільних, молекулярних) сушарках. Сублімаційна сушка застосовується для термолабільних речовин і складається з трьох фаз: попереднього заморожування, сублімації льоду, видалення пари за температури вище 0 °С.

У розпилювальних сушарках рідкий витяг розпилюється у вигляді дрібнодисперсних крапель в робочій камері. Назустріч падаючим краплям в нижній частині робочої камери подається гаряче повітря з температурою 150 - 200 °С. Волога випаровується, а висушений продукт з температурою 50 - 60 °С надходить в приймач сушарки і вивантажується.

Стандартизація. Стандартизацію густих і сухих екстрактів проводять відповідно до вимог ДФУ за показниками: органолептичні властивості (колір, запах), якісні реакції, вміст діючих речовин, вологість (для густих – не більше 25 %; для сухих – не більше 5 %), важкі метали (не більше 0,01 %), залишковий вміст органічних розчинників (ДФУ, розд. 5.4), мікробіологічна контамінація.

Пакування. Фасування. Маркування. Густі екстракти в сухому повітрі підсихають і стають твердими, а у вологому – сиріють і пліснявіють, тому вони вимагають герметичної упаковки в широкогорлі банки невеликої місткості. Сухі екстракти гігроскопічні, тому їх так само фасують в широкогорлі банки малої місткості та герметично закупорюють.

Маркують відповідно до вимог НД.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місці.

Приклад густого екстракту: виробнича рецептура *Extracti Glycyrrhizae spissum*.

Екстракт солодки густий

Специфікації на вихідну сировину і екстрагенти

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Корінь солодки	ДФ Х, с. 573	Екстрактивних речовин не менше 25 %, вологість не більше 14 %, вміст гліциризинової кислоти не менш 6 %	56,25 г
2.	Розчин аміаку	ДФУ, с. 314	9,5 – 10,5 %	до 1 л
3.	Вода очищена	ДФУ, доп. 1, с. 308	Питома електропровідність – не більше 4,3 мкСм/см при 20 °С, загальний вміст органічного вуглецю – не більше 0,5 мг/л	

Специфікації на готову продукцію

Опис. Густа маса бурого кольору, слабкого своєрідного запаху і приторно солодкого смаку. При збовтуванні з водою утворює колоїдний, сильно пінистий розчин. Вологи – не більше 25 %. Важкі метали – не більше 0,01 %. Вміст гліциризинової кислоти – не менше 14 %.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 3 роки.

Застосування: коригуючий і відхаркувальний засіб. При виготовленні пілюль як формоутворююча речовина.

Короткий опис технології отримання екстракту солодки густого

Склад (ФС 42-2614-89):

Солодковий корінь порізаний – 100,0 г

Розчин аміаку 0,25 % – достатня кількість

Робочий пропис:

Солодковий корінь порізаний – 56,25 г

Розчин аміаку 0,25 % – 450 мл

Розрахунок кількості сировини і екстрагента (див. пр. № 5).

Приготування. Технологічний процес включає отримання витягу, очищення, згущення, стандартизацію, фасування, пакування і маркування готової продукції.

Розрахунок кількості екстрагента для приготування рідкого витягу здійснюють, виходячи з наступних даних: $K = 2,5$, $n = 8$.

Отримання витягу проводять методом бісмацерації. Перший раз настоюють з п'ятикратною кількістю екстрагента протягом 48 год., другий раз – з трьохкратною кількістю протягом 24 год.

Очищення витягу здійснюють кип'ятінням протягом 2 - 3 год з наступним додаванням 5 % бентоніту (адсорбція), відстоюванням і фільтруванням.

Згущення витягу. Освітлену рідину, очищену від білкових і слизових речовин, згущують під вакуумом до вологовмісту 25 %.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва за специфікаціями. Контроль готової продукції – згідно з НД.

Фасування. Пакування. Розфасовують густий екстракт солодки в широкогорлі склянки і герметично закупорюють.

Маркування. Згідно з НД.

Приклад сухого екстракту: виробнича рецептура *Extracti Frangulae siccum*.

Екстракт крушини сухий

Специфікації на вихідну сировину і екстрагенти

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів згідно з робочим прописом у г або мл
1.	Кора крушини	ДФ Х, с.183 ДФ XI, вип. 2, с. 230	Екстрактивних речовин не менше 20 %, вологість не більше 15 %, вміст похідних антрацену не менш 4,5 %	24,8 г
2.	Спирт етиловий ректифікат в.о.	ДФУ, доп. 1, с. 339	Не менш 95,1 % об., густина 0,805 – 0,812 г/см ³	
3.	Вода очищена	ДФУ, доп. 1, с. 308	Питома електропровідність – не більше 4,3 мкСм/см при 20 °С, загальний вміст органічного вуглецю – не більше 0,5 мг/л	

Специфікації на готову продукцію.

Опис. Сухий порошок буро-червоного кольору, гіркового смаку. Вологи – не більше 5 %. Важкі метали – не більше 0,01 %. Вміст похідних антрацену в готовому продукті – не менше 2,7 %.

Зберігання – в сухому, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: проносний засіб; випускають у таблетках, покритих оболонкою, по 0,2 г.

Короткий опис технології отримання екстракту крушини сухого

Склад (ДФ Х, ст. 258):

Кора крушини подрібнена – 100,0 г

Спирт 70 % – достатня кількість

Робочий пропис (на 20,0 г сухого екстракту):

Кора крушини подрібнена – 24,8 г

Спирт 70 % – розрахована кількість

Приготування. Технологічний процес включає: отримання витягу, очищення, згущення, стандартизацію, фасування, пакування і маркування.

Розрахунок кількості екстрагента для приготування рідкого витягу проводять, виходячи з наступних даних: $K = 1,5$, $n = 4$.

Отримання витягу проводять методом перколяції.

Очищення витягу проводять відстоюванням на холоді не вище $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 3 - 4 діб, з подальшою фільтрацією спочатку освітленого шару, потім осаду.

Упарювання витягів. З очищеного витягу спочатку відганяють спирт, а водний залишок згущують в вакуум-випарному апараті до консистенції густого екстракту (при розрідженні не вище 600 - 700 мм рт. ст.), який передають на сушку.

Сушку густого екстракту проводять в поличних вакуум-сушильних шафах за температури $50 - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до отримання сухого порошку, який подрібнюють, просівають і стандартизують.

Контроль напівпродуктів проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва за специфікаціями.

Контроль готової продукції – згідно з НД.

Фасування. Пакування. Стандартний екстракт розфасовують у широкогорлі склянки малої місткості, герметично закупорюють.

Маркування. Згідно з НД.

З відпрацьованої сировини рекуперують спирт витісненням водою.

Питання для самоконтролю

1. Характеристика і класифікація екстрактів.
2. Стадії у виробництві рідких екстрактів. Співвідношення сировина-екстрагент.
3. Перколяція у виробництві рідких екстрактів.
4. Реперколяція, її модифікації та переваги.
5. Способи отримання рідких екстрактів-концентратів для приготування настоїв і відварів.
6. Контроль якості рідких екстрактів.
7. Стадії виробництва густих екстрактів.
8. Стадії виробництва сухих екстрактів.
9. Згущення витягів. Обладнання, що використовується, принцип роботи.
10. Сушка витягів. Обладнання, що використовується, принцип роботи.
11. Стандартизація густих та сухих екстрактів.
12. Упаковка та зберігання густих та сухих екстрактів.

Тема 3. ТАБЛЕТОВАНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Практична робота № 3. Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей сипучих матеріалів у виробництві таблеток

Мета роботи: вивчити фізико-хімічні і технологічні властивості порошкоподібних діючих речовин і їх вплив на технологію таблетування.

Виробництво таблеток починається з вивчення властивостей діючих речовин, які багато в чому зумовлюють раціональний спосіб таблетування, вибір асортименту і кількості допоміжних речовин. Як діючі матеріали застосовують сипкі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок до 0,2 мм) або гранульованих (розмір часток від 0,1 до 3 мм) частинок, які мають певні фізико-хімічні й технологічні властивості.

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних речовин включають форму і розміри кристалічних частинок, питому вагу, контактну поверхню і істинну густину порошоків, коефіцієнт контактного тертя, наявність кристалізаційної води, розчинність, змочуваність, гігроскопічність тощо.

Порошкоподібні діючі речовини є грубодисперсними системами і мають частинки різних форм і розмірів. Більшість із них є кристалічними системами; аморфний стан зустрічається рідше.

Частинки порошоків найчастіше бувають анізометричними (несиметричні, різноосні). Вони можуть бути подовженої форми, коли довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки та ін.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більші за товщину (пластинки, лусочки, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має ізодіаметричні частинки (симетричні, рівноосні) – кулястої форми, кубики, октаедри тощо.

Форма і розмір частинок порошоків залежать: у кристалічних речовин від структури кристалічної решітки і умов зростання часток у процесі кристалізації, у подрібнених рослинних матеріалів – від

анатомо-морфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу подрібнюючої машини.

Відомо багато способів визначення форми і розмірів частинок дисперсних систем: ситовий, мікроскопічний, седиментаційний, адсорбційний, рентгеноструктурний та ін. Найбільш поширеним методом є вивчення цих властивостей оптичним або електронним мікроскопом.

Форму частинок визначають за відношенням їхньої середньої довжини до середньої ширини – так званий фактор форми. Існує шість кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінічна, триклінічна.

Визначення форми та розміру часток порошків методом мікроскопії

Методика. Певну кількість порошку (напр., від 10,0 мг до 100,0 мг) суспендують в 10 мл відповідної рідини, в якій порошок не розчиняється, додають, якщо необхідно, допоміжну речовину, яка покращує змочуваність частинок. Порцію отриманої гомогенної суспензії поміщають в розрахункову чашку мікроскопа і спостерігають форму частинок і їх площу, що відповідає не менше 10,0 мкг досліджуваного порошку.

Враховують всі частинки, розміри яких виходять за межі встановленого інтервалу. Допустиму кількість частинок, яка виходить за межі встановленого інтервалу, зазначено в окремих статтях.

Серед діючих речовин, які використовуються для виробництва таблеток, значне місце займають кристалогідрати. Поведінка їх в технологічному процесі отримання таблеток є різною і у ряді випадків вимагає особливих підходів при проведенні будь-якої технологічної стадії. Так, для деяких речовин потрібні спеціальні умови сушки: без нагріву або при температурі, що не перевищує 30 °С; деякі пресуються в таблетки безпосередньо без допоміжних речовин тощо.

Кристалізаційна вода відіграє важливу роль в утворенні кристалу, визначаючи його структуру. Хімічні методи визначення розташування кристалізаційної води недостатньо об'єктивні, і лише рентгеноструктурний аналіз дозволяє встановити кількість і

положення її молекул. Від наявності кристалізаційної води залежить явище «цементації», тобто збільшення часу розпадання таблеток.

Однією з найважливіших фізико-хімічних властивостей діючих порошкоподібних речовин, що визначають поверхневу активність частинок кількісно, є здатність твердої поверхні взаємодіяти з різними рідкими середовищами, тобто ліофільність, а при взаємодії з водою – гідрофільність.

Фізико-хімічні характеристики мас для таблетування знаходяться в тісному взаємозв'язку з технологічними властивостями порошкоподібних речовин, такими як фракційний (гранулометричний) склад, насипний об'єм, плинність, кут природного укосу, сила виштовхування, стійкість таблеток до роздавлювання, вміст вологи, час розпадання.

Подрібненість порошку і його фракційний склад можуть бути визначені за допомогою просіювання через сита з певними розмірами отворів згідно з методикою ДФУ вид. 1, розд. 2.9.12. Характеристика типових розмірів сит представлена у табл. 3.

Таблиця 3

Характеристика типових розмірів сит згідно з ДФУ

Номер сита (номінальний розмір отвору, мкм)	Допуск для отвору, мкм			Діаметр дроту, мкм		
	Максимальний допуск для отвору	Допуск для середнього значення розміру отвору	Проміжний допуск	Рекомендований номінальний діаметр	Допустима межа	
	+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

Відповідно, ступінь здрібненості порошку визначають просіюванням крізь сита з певними номерами і виражають поданими нижче термінами.

Грубий порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 1400 і не більше 40 % маси порошку – крізь сито номер 355.

Середньо-дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 355 і не більше 40 % маси порошку – крізь сито номер 180.

Дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 180 і не більше 40 % маси порошку – крізь сито номер 125.

Дуже дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 125 і не більше 40 % маси порошку – крізь сито номер 90.

Якщо такі параметри не можуть бути використані, здрібненість порошку виражають у вигляді відношення маси порошку, що пройшов крізь сито (сита), до загальної маси випробовуваного порошку, у відсотках (м/м).

Якщо зазначено один номер сита, то не менше 97 % маси порошку має проходити крізь зазначене сито, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для визначення здрібненості порошку збирають сита, порошок повністю просіюють і зважують кожну фракцію.

Визначення фракційного (гранулометричного) складу

Методика. 100,0 г порошку, зваженого з похибкою $\pm 0,1$ г, просіюють через набір з п'яти послідовно зібраних сит. Сита необхідно використовувати з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм.

Наважку порошку поміщають на верхнє (саме велике) сито і весь комплект струшують (вручну або на механізованому пристрої) протягом 5 хв. Потім сита знімають по черзі одне за одним. Просіви і відсіви матеріалу на ситах зважують. Вміст фракцій різної крупності виражають у відсотках від загальної маси. Фракцію, що пройшла через сито певного розміру, позначають знаком «-» (мінус), а решту на даному ситі – знаком «+» (плюс).

Насипна густина порошоків – співвідношення маси неущільненого зразка до його об'єму, включаючи і міжчастковий вільний об'єм. Насипна густина залежить як від густини частинок порошку, так і просторового розташування частинок у шарі порошку. Насипну густину виражають у грамах на мілілітр, хоча Міжнародна Одиниця виражається у кілограмах на метр кубічний ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$), оскільки вимірювання проводять із використанням циліндра. Насипну густину можна також виражати в грамах на сантиметр кубічний (г/см^3).

Здатність порошоків до збільшення об'єму залежить від їх приготування, оброблення, зберігання та ін. Частинки можуть бути упаковані по діапазону насипної густини і, більше того, щонайменше порушення порошкового шару може призвести до зміни насипної густини. Тому насипну густину порошоків часто дуже важко виміряти з гарною відтворюваністю і при представленні результатів важливо зазначити умови проведення випробування.

Визначення насипної густини матеріалу

Насипну (об'ємну) густину порошку визначають на пристрої для вібраційного ущільнення порошоків 545Р-АК-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання (МЗТО) (рис. 7), який складається з таких частин:

- градуйований циліндр об'ємом 250 мл (ціна поділки – 2 мл); маса циліндру – (220 ± 44) г;
- струшувальний пристрій, який забезпечує 250 ± 15 соскоків циліндру в хвилину з висоти $3 \pm 0,2$ мм, або номінально 300 ± 15 соскоків з висоти 14 ± 2 мм; підставка для градуйованого циліндра, забезпечена тримачем, яка має масу 450 ± 10 г.

Методика. Зважують 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г і обережно, без ущільнення засипають його у вимірювальний циліндр (1) і записують насипний об'єм до усадки (V_0) з точністю до найближчої мітки. Встановлюють амплітуду коливань (35 - 40 мм) за допомогою регулювального гвинта (4) і після відмітки за шкалою (2) фіксують положення контргайкою (5). Частоту коливань встановлюють за допомогою трансформатора в межах 100 - 120 кол/хв по лічильнику.

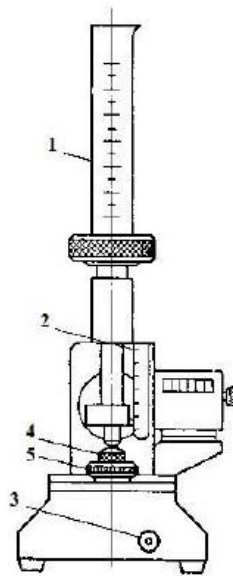


Рис. 7. Прилад для визначення насипної густини сипучих матеріалів 545Р-АК-3 МЗТО: 1 – вимірювальний циліндр, 2 – шкала, 3 – тумблер, 4 – регулювальний гвинт, 5 – контргайка

Прилад включають тумблером (3) і проводять 10, 500 і 1250 соскоків циліндра на одному зразку порошку, фіксуючи обсяги V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої мітки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} менше 2 мл, отриманий V_{1250} є насипним об'ємом після усадки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, випробування повторюють, наприклад, проводячи ще 1250 соскоків циліндра, поки різниця вимірів не становитиме менше 2 мл. Розраховують насипну густину в грамах на мілілітр, використовуючи формулу m/V_f (де V_f – кінцевий об'єм після усадки). Зазвичай при дослідженні цього показника бажані повторні випробування. У результатах слід зазначити висоту падіння циліндра.

Залежно від насипної густини (ρ_n) розрізняють порошки наступним чином:

$\rho_n > 2000$ кг/м³ – дуже важкі,

$1100 < \rho_n < 2000$ кг/м³ – важкі,

$1100 > \rho_n > 600$ кг/м³ – середні,

$\rho_n < 600$ кг/м³ – легкі.

Густина після усадки – збільшена насипна густина, яка досягається механічним струшуванням зразка порошку в резервуарі. Насипну густину після усадки одержують механічним струшуванням градуйованого мірного циліндра або посудини, що містить зразок порошку. Після визначення початкового об'єму або маси порошку в мірному циліндрі або посудині проводять механічне струшування до отримання стійкого об'єму або маси.

Плинність (сипучість) – здатність порошкоподібної системи висипатися з ємності воронки або «текти» під силою власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має погану сипкість у воронці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися.

Визначення плинності проводять згідно з методикою, наведеною в ДФУ.

Метод лійки з віброприладом. Допускається проводити визначення з використанням лійки з віброприладом, що забезпечує амплітуду коливань від 0,04 мм до 0,1 мм при частоті 50 Гц.

Конструкція повинна забезпечувати стійкість приладу при вібрації.

Методика. У суху лійку, вихідний отвір якої закрито заслінкою, поміщають без ущільнення наважку використовуваного матеріалу з точністю 0,25 г. Включають віброприлад і через 20 сек відкривають заслінку. Визначають час, необхідний для повного висипання зразка з лійки. Проводять три визначення.

Найбільш точні результати з доброю відтворюваністю отримують при визначенні на стандартних приладах, наприклад, приладі моделі

GDT фірми «Ервека» (Німеччина) або вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання (рис. 8).

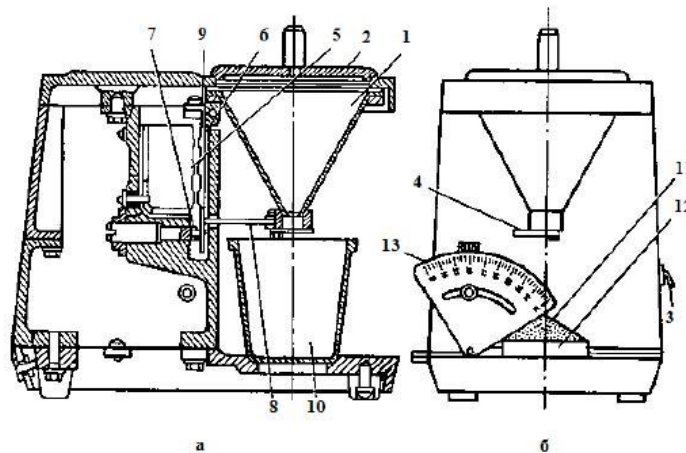


Рис. 8. Устрій приладу моделі ВП-12А: а – вимірювання плинності; б – вимірювання кута природного укосу; 1 – лійка; 2 – кришка; 3 – тумблер; 4 – заслінка; 5 – електромагніт; 6 – якір; 7 – амортизатор; 8 – тяга; 9 – шарнір; 10 – прийомний стакан; 11 – конус сипкого матеріалу; 12 – кільце; 13 – кутомір

Прилад складається з корпусу, всередині якого змонтовані всі функціональні вузли. У приладі передбачена вібрація конусної лійки шляхом жорсткого з'єднання її з електромагнітним пристроєм, що працює від мережі змінного струму. Наважку порошку засипають у лійку (1), попередньо знявши кришку (2). Включають пристрій тумблером (3) при закритій заслінці (4) і одночасно включають електромагніт (5) і секундомір. Електромагніт притягує якір (6), стискаючи амортизатор (7). З частотою 50 Гц вібрація від якоря передається воронці, яка пов'язана з якорем за допомогою тяги (8) і шарніра (9). Після 20 с струшування, необхідної для отримання стабільних результатів, відкривають заслінку (4) і спостерігають за витіканням порошку з лійки в приймальний стакан (10).

Точність відліку часу витікання до 0,2 с. По закінченні витікання прилад вимикають.

Плинність розраховують за формулою:

$$V_c = \frac{m}{t - 20};$$

де: V_c – плинність, г/с;
 m – маса наважки, г;
 t – повний час досліду, с;
20 – час струшування, с.

Звичайно проводять 3 повторних вимірювання і остаточний результат обчислюють за формулою:

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

де: n – число повторних дослідів = 3.

Непрямою характеристикою властивості плинності є визначення кута природного укосу – кут між лінією, що утворює конус з сипкого матеріалу (11) і горизонтальною площиною (12). Дану характеристику визначають за допомогою того ж приладу. Кут природного укосу змінюється в широких межах від 25 - 35° для добре плинних і до 60 - 70° для менш плинних матеріалів. Звідси, чим менше кут укосу, тим вище плинність.

Для визначення кута природного укосу, попередньо встановлюють об'єм порошку, який повинен заповнити кільце (12), з утворенням гірки (11). Потім отриманий об'єм порошку засипають у лійку, вмикають вібропристрій, відкривають заслінку. Після витікання порошку вимикають вібропристрій, прибирають надлишки порошку і підводять кутомір (13), визначаючи за шкалою кут природного укосу.

Пресуємість порошку (грануляту) – це здатність його частинок до взаємного тяжіння і зчеплення під тиском. Пресуємість характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим краще пресуємість порошку, тим вище за рівних умов міцність таблетки.

Діючі речовини, що входять до складу таблетки, мають різну індивідуальну пресуємість. Значення пресуємісті має для таблетування відіграти важливу роль в технології отримання таблеток. Значення цієї величини дає можливість підібрати допоміжні речовини, метод отримання, відповідні прес-форми, і правильно визначити силу тиску для отримання високоякісних таблеток.

Визначення пресуємості

Для визначення пресуємості матеріалу наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі з тиском 120 МПа.

Методика. Наважку досліджуваної маси відважують на ручних терезах, поміщають в матрицю, яка підтримується нижнім пуансоном, і вставляють верхній пуансон. Матрицю поміщають на середину плунжера гідравлічного преса і пресують до необхідного питомого тиску, який позначено на манометрі.

Після пресування таблетку виштовхують з матриці нижнім пуансоном.

Отриману таблетку зважують на торсіонних терезах, висоту вимірюють мікрометром, коефіцієнт пресуємості ($K_{\text{прес}}$, г/мм) обчислюють за формулою:

$$K_{\text{прес}} = \frac{m}{H};$$

де: m – маса таблетки, г (10^{-3} кг);

H – висота таблетки, мм (10^{-3} м).

Пресуємість може бути визначена по стійкості таблетки до роздавлювання на приладах ХНІХФІ або ТВТ фірми «Ервека» і виражена в кг або ньютонках.

Тиск виштовхування – опір, який виникає під час виштовхування таблетки з матриці, обумовлений силами адгезії і тертя, які діють на бічну поверхню таблетки, є пропорційним тиску пресування і залежить від властивостей пресованих матеріалів. Великий тиск виштовхування призводить до розшарування таблеток і швидкого зношування прес-інструменту. Величина тиску виштовхування зазвичай є одним з показників для визначення кількості антифрикційних речовин.

Визначення сили виштовхування таблеток з матриць

Методика. Для визначення тиску виштовхування наважки порошку (грануляту) масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі з тиском 120 МПа.

Виштовхування запресованої таблетки проводять нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється зусилля виштовхування.

Зусилля виштовхування розраховують за формулою:

$$P_{\text{виштовх}} = \frac{P_{\text{ман}} \times S_{\text{пл}}}{S_{\text{бок}}};$$

де: $P_{\text{виштовх}}$ – тиск виштовхування, МПа;

$P_{\text{ман}}$ – дані манометра, МПа;

$S_{\text{пл}}$ – площа плунжера, дорівнює $26,4 \text{ см}^2$, (10^{-4} м^2);

$S_{\text{бок}}$ – площа бічної поверхні таблетки ($2prh$), м^2 .

Питання для самоконтролю:

1. Фізико-хімічні властивості порошків і гранулятів та їх значення.
2. Визначення розміру і форми частинок порошків.
3. Мета і метод визначення фракційного складу порошків і гранул.
4. Вплив розміру частинок порошку і гранул на процес таблетування.
5. Вплив вологовмісту порошків на процес пресування.
6. Визначення насипної густини порошків.
7. Визначення плинності і вплив даного параметра на процес таблетування.
8. Пресуємість порошкоподібних матеріалів.
9. Значення тиску виштовхування при виробництві таблеток.

Практична робота № 4. Виробництво таблеток методом прямого пресування та з попередньою грануляцією

Мета роботи: сформулювати уявлення про отримання таблеток методом прямого пресування з використанням допоміжних речовин і без них; сформулювати уявлення про виготовлення таблеток з використанням різних способів грануляції і оцінювати їх якість відповідно до вимог нормативної документації.

Таблетки – тверда дозована лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і отримана пресуванням визначеного об'єму частинок.

Залежно від призначення і способу застосування розрізняють наступні види таблеток:

1. *Oriblettae* – які вживають перорально.
2. *Solublettae* – використовують для приготування полоскань, спринцювань та інших розчинів.
3. *Injectablettae* – асептично приготовані.
4. *Resoriblettae* – що всмоктуються в слизовій оболонці рота.
5. *Implantablettae* – використовують для імплантації.
6. *Dulliblettae* – солодкого смаку, вживають у дитячій практиці.
7. *Bacilli, boli, uretratoria, vagitoria* – пресовані уретральні і вагінальні.

Таблетки для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки «шипучі»;
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- таблетки, дисперговані в роговій порожнини;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки для застосування в порожнині рота;
- оральні ліофілізати.

За способом приготування таблетки поділяють на:

- пресовані – *Tabulettae compressae*;
- формовані – *Tabulettae friabiles*.

Для більшості фармацевтичних препаратів технологія виробництва таблеток складається з наступних розрізнених операцій: зважування вихідного матеріалу, подрібнення, просіювання, змішування, грануляції, таблетування (пресування), нанесення покриття. Деякі з перерахованих операцій при виробництві таблеток можуть бути відсутні. Основні стадії виробництва таблеток показані на рис. 9.



* – операція може бути відсутня

Рис. 9. Основні стадії виробництва таблеток

Найбільш поширені три загальні технологічні схеми одержання таблеток: із застосуванням вологої грануляції, сухої грануляції і прямого пресування (рис. 10).

Пряме пресування – це сукупність різних технологічних прийомів, що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості матеріалу, що підлягає таблетуванню – плинність і пресуємість, і отримати з нього таблетки, минаючи стадію грануляції. Воно має ряд переваг:

а) скорочується час технологічного процесу виробництва таблеток;

б) в ряді випадків зменшується кількість допоміжних речовин, що вводяться до складу таблеток;

в) зменшуються трудовитрати, енергоресурси, обладнання, виробничі площі;

г) знижується вартість таблеток.

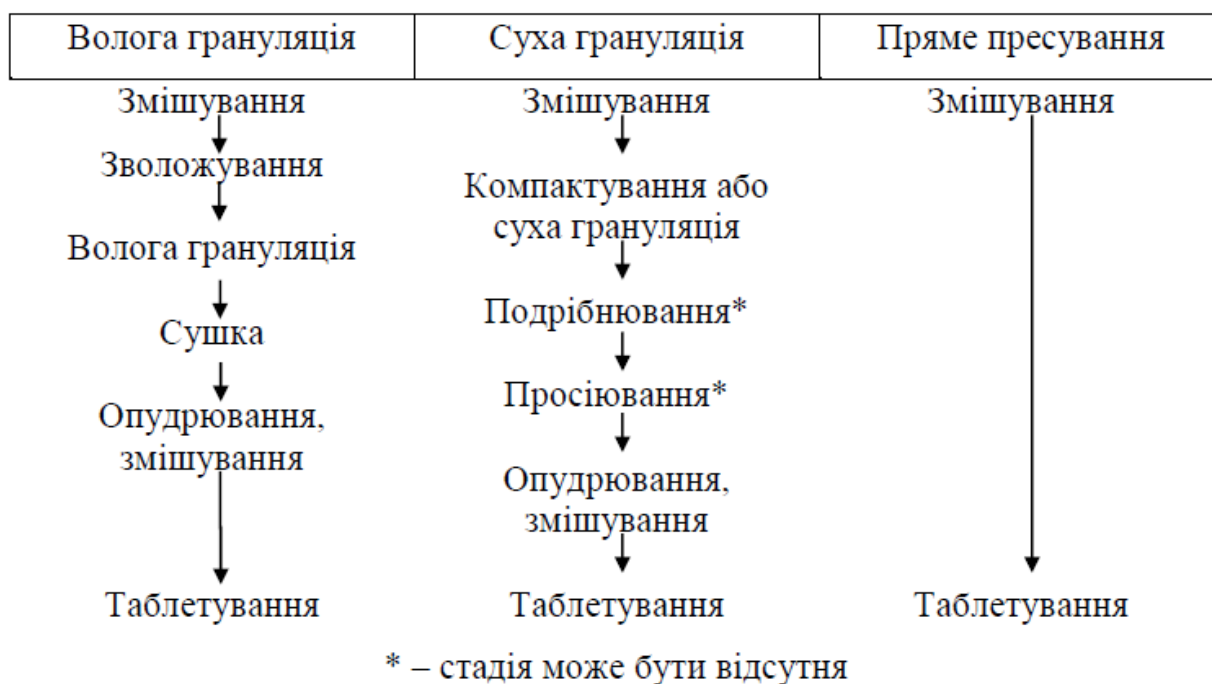


Рис. 10. Загальні технологічні схеми одержання таблеток: із застосуванням вологої грануляції, із застосуванням сухої грануляції, прямим пресуванням

В даний час таблетування без грануляції здійснюють за наступними напрямками:

1) з попередньою спрямованою кристалізацією пресуємої речовини;

2) із застосуванням спеціальних допоміжних речовин, що покращують технологічні властивості лікарських порошків;

3) з використанням нових дозуючих пристроїв роторних таблеткових машин, що забезпечують стандартну масу таблеток

(використання вакууму в матрицях, застосування вібраторів в завантажувальних лійках).

Прямому таблетуванню без застосування допоміжних речовин піддаються лікарські субстанції, що мають кристали ізодіаметричної структури, а саме: амонію бромід, амонію хлорид, калію бромід, калію хлорид, натрію бромід, цинку сульфат, сірка, антифібрин, гексаметилентетрамін, сечовина.

Для прямого пресування сульфадимезину, фенобарбіталу, ефедрину гідрохлориду, кислоти аскорбінової, натрію гідрокарбонату потрібно додавання лактози, аеросилу або суміші однієї частини магнію стеарату і 9 частин тальку.

Для таблетування без грануляції галунів алюмокалієвих, кислоти ацетилсаліцилової, бромкамфори, панкреатину і пепсину потрібно додавання невеликих кількостей ковзних речовин, в основному, тонкоподрібненого крохмалю або тальку.

Перспективними способами прямого пресування індивідуальних лікарських речовин є вакуумне пресування та вібраційне пресування, що забезпечують отримання міцних таблеток при невеликому тиску.

Пресування на таблеткових машинах здійснюється прес-інструментом, що складається з матриці і двох пуансонів. Схематично даний процес зображений на рис. 11.

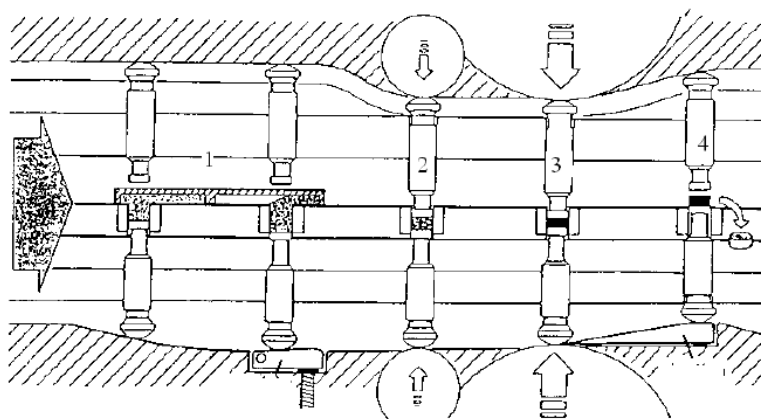


Рис. 11. Процес пресування таблеток на роторній таблетковій машині: 1 – завантаження матриці; 2 – ущільнення; 3 – пресування; 4 – виштовхування таблетки

Приклад: виробнича рецептура *Tabulettae Natrii Chloridi 0,9*.
Таблетки натрію хлориду по 0,9.

Специфікації на вихідну сировину

Склад інгредієнтів на одну таблетку (ФС 42-2623-89):

№ з/п	Найменування сировини	НД	Вміст	
			г	%
1.	Натрію хлорид	ДФ СРСР X вид., с. 426	0,9	100,0
Середня маса таблетки			0,9	100,0

Специфікації на готову продукцію

Опис. Таблетки білого кольору, солоні на смак, плоскоциліндричної форми з фаскою та рисою. Діаметр таблетки ($12,0 \pm 0,3$) мм, висота ($4,0 \pm 0,2$) мм.

Зберігання – у щільно закритій тарі, у прохолодному місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: для приготування ізотонічного розчину натрію хлориду (одна таблетка на 100 мл розчину) в асептичних умовах.

Короткий опис технології виробництва таблеток натрію хлориду 0,9

Робочий пропис на 10 таблеток:

Натрій хлорид – 9,0 г.

Приготування: Враховуючи, що натрію хлорид має кубічну ізодіаметричну структуру кристалів та має добру плинність і пресуємість, таблетки готують з чистого натрію хлориду без додавання допоміжних речовин. Натрію хлорид просіюють від дрібних і крупних фракцій за допомогою двох сит з діаметром отворів 0,25 і 0,5 мм. Для приготування таблеток використовують фракцію з розміром часток 0,25 - 0,5 мм у кількості, розрахованій за кількістю таблеток.

Перед таблетуванням відсіяний продукт підсушують в сушильній шафі при 45 °С протягом 30 хв, після чого пресують на таблетковому пресі.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з ДФУ.

Одержані таблетки пакують та маркують.

Приклад: виробнича рецептура *Tabulettae Acidi Acethylsalicylici* 0,5.

Специфікації на вихідну сировину

Склад інгредієнтів на одну таблетку:

№ з/п	Найменування сировини	НД	Вміст	
			г	%
1.	Кислота ацетилсаліцилова	ДФУ, вип. 1, с. 391	0,50000	83,33
2.	Кислота лимонна моногідрат	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 462	0,00017	0,03
3.	Крохмаль картопляний	ДСТ 7699-78 або ЄФ	0,08300	13,83
4.	Тальк медичний	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 533	0,01683	2,81
Середня маса таблетки			0,60000	100,0

Специфікації на готову продукцію

Опис. Таблетки білого кольору, слабкокислого смаку, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою. Діаметр таблетки ($12,0 \pm 0,3$) мм, висота ($4,0 \pm 0,2$) мм.

Зберігання – в щільно закритій тарі, в прохолодному місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: в якості протизапального, аналгетичного і жарознижуючого засобу.

Короткий опис технології виробництва таблеток кислоти ацетилсаліцилової 0,5

Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання маси для таблетування, таблетування, пакування і фасування готової продукції.

Якщо кислота ацетилсаліцилова має кристали у формі пластинок, то підготовка лікарської речовини до таблетування полягає в тому, що його відсівають від дрібних і великих фракцій за допомогою сит з діаметром отворів 0,25 і 0,5 мм. Для виробництва таблеток використовують фракцію з розміром частинок 0,25 - 0,5 мм в кількості, розрахованій за кількістю заданих таблеток. Якщо препарат складається з кристалів вираженої голчатої форми, його попередньо

подрібнюють в кульовому млині протягом 5 - 10 хв, після чого використовують для таблетування без відділення дрібних і великих фракцій.

Контроль якості готової продукції проводять згідно з ДФУ.

Отримані таблетки пакують і маркують.

Отримання таблеток з використанням грануляції

Грануляція – це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певного розміру для поліпшення плинності маси для таблетування та запобігання її розшаровування. На сьогодні розрізняють такі основні види грануляції: суху грануляцію, вологу грануляцію, змішану грануляцію та структурну грануляцію.

Суха грануляція застосовується в тих випадках, коли волога грануляція впливає на стабільність і/або фізико-хімічні характеристики лікарських речовин, а також коли лікарська і допоміжні речовини після проведення процесу вологої грануляції погано стискаються. Слід зазначити, що при виготовленні таблеток суха грануляція використовується рідше, ніж волога грануляція або пряме пресування. Метод сухої грануляції полягає в перемішуванні діючих та допоміжних речовин, первинному їх ущільненні з подальшим перетворенням на гранули або порошок. Первинне ущільнення здійснюється 2 способами: брикетуванням і компактуванням. Другий спосіб здійснюється ущільненням суміші порошків під тиском під час їх проходження між двома горизонтальними валками, які обертаються назустріч одне одному на валковому компакторі або рол-компакторі. Отримані пластини розбиваються на гранули в подрібнювачі, який розташований в нижній частині установки.

При **вологій грануляції** в масу додають зв'язувальні розчини, що поліпшують зчеплення між частинками. Для того, щоб порошок гранулювався, він повинен бути зволожений до певної міри. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків). Якщо зволожувача мало, гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо

багато – маса буде в'язкою, липкою та буде погано гранулюватися. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, що не прилипає до руки, але розсипається на окремі грудочки при стисненні.

Вологу грануляцію здійснюють у спеціальних апаратах – грануляторах, принцип роботи яких полягає в продавлюванні змішаної і зволоженої маси через перфоровані пластини або металеві сітки. Зовнішній вигляд грануляторів представлений на рис. 12.

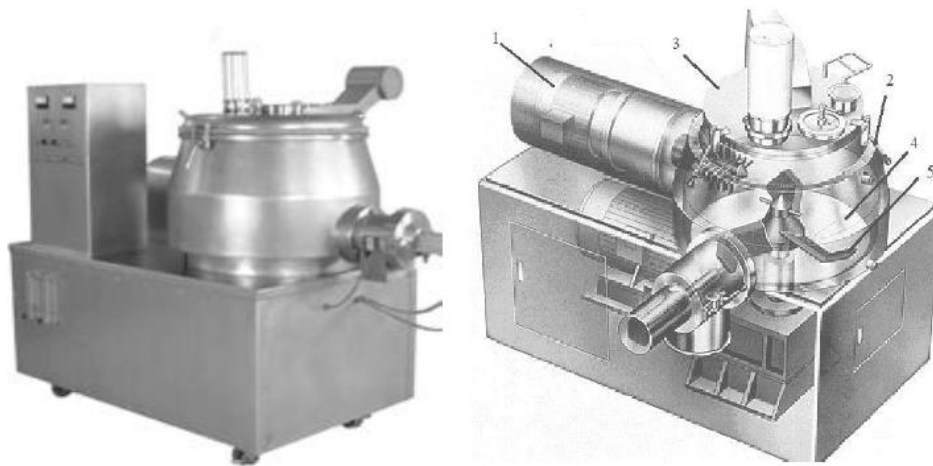


Рис. 12. Установка для вологого гранулювання:

1 – електродвигун; 2 – корпус; 3 – кришка; 4 – перфорована пластина; 5 – лопаті, що протирають вологу масу

Зазвичай операції змішування і рівномірного зволоження порошкоподібної суміші різними гранулюючими розчинами поєднують і проводять в одному апараті – змішувачі-грануляторі.

Одним з таких апаратів для поєднання операцій змішування і гранулювання є вертикальний гранулятор. При вологому гранулюванні порошок завантажується в гранулятор, потім через розпилювальну форсунку зволожується. Виникаючі при роботі Z-подібних лопатей ротора сили, спрямовані по дотичній, забезпечують інтенсивне перемішування порошку і швидке утворення гранул з високою щільністю при додаванні розчинів зв'язувальних речовин. Подрібнювач на бічній стінці ємності запобігає утворенню великих

агломератів. Схема вертикального гранулятора і його складові частини показані на рис. 13.

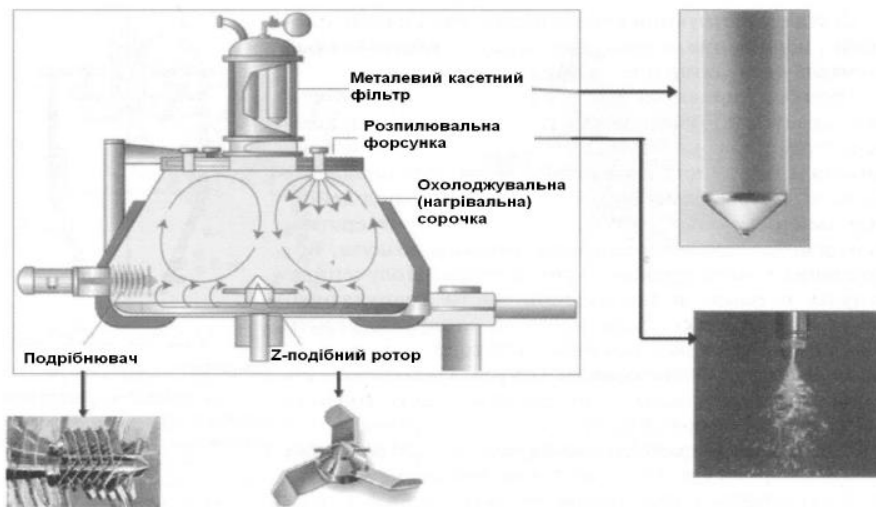


Рис. 13. Схема вертикального гранулятора

Сушку вологих гранул здійснюють у сушильних шафах (рис. 14) або в апаратах, що працюють за принципом псевдозрідження (рис. 15).



Рис. 14. Промислова установка для сушки вологих гранул



Рис. 15. Установка СП-30:

1 – корпус; 2 – візок продуктового резервуара; 3 – електродвигун

Грануляцію помолом здійснюють змішуванням і зволоженням порошків у змішувачах з подальшим висушуванням їх до грудкуватої маси, яку потім перетворюють на крупний порошок (гранулят) за допомогою млинів (рис. 16).

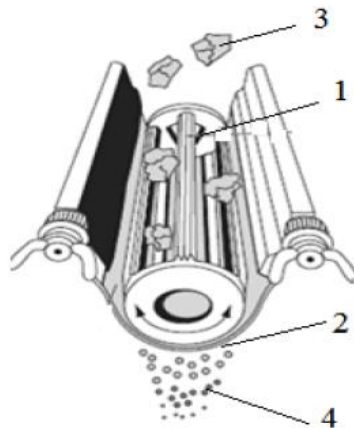


Рис. 16. Установка для сухого гранулювання: 1 – валки для подрібнення; 2 – перфорована сітка; 3 – брикети; 4 – готовий гранулят

Існує три способи структурної грануляції:

- а) у дражировальному котлі;
- б) розпилюванням;
- в) у псевдозрідженому шарі.

При отриманні грануляту за першим способом діючі та допоміжні речовини завантажують у дражировальний котел і перемішують при швидкості обертання 30 об/хв. Потім за допомогою розпилювача на поверхню порошкоподібної маси наносять воду, при цьому утворюються маленькі гранули, після чого на них подається струмінь теплого повітря. Технологічна операція завершується додаванням до висушеного грануляту ковзної речовини.

Іншим видом структурної грануляції є грануляція за допомогою розпилювальної сушарки. Сутність цього способу грануляції полягає в наступному. Готують суспензію з допоміжних речовин і подають її через розпилювальні форсунки. Сушіння проводять при температурі 150 °С. Отримані гранули змішують з діючими речовинами.

Гранулювання у псевдозрідженому шарі (рис. 17) здійснюється двома способами:

а) розпилюванням розчину, який містить допоміжні і діючі речовини у псевдозрідженій системі;

б) гранулюванням порошкоподібних речовин із використанням псевдозрідження.

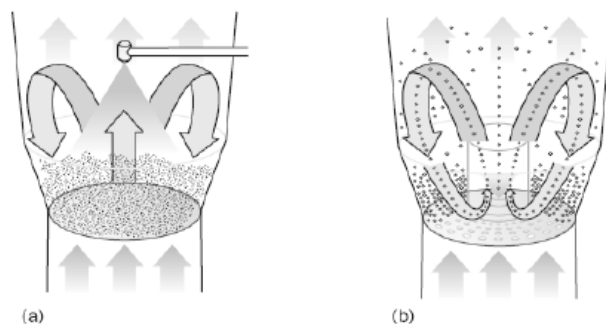


Рис. 17. Графічне зображення процесу зволоження матеріалу (а) та руху часток (б) в грануляторах із псевдозрідженим шаром

До **недоліків** вологої грануляції слід віднести:

а) тривалий вплив вологи і температури на діючі та допоміжні речовини;

б) погіршення розпадання (швидкості розчинення).

Приклад: виробнича рецептура *Tabulettae Streptocidi* 0,3 g.
 Таблетки Стрептоциду по 0,3 г № 10 в безчарунковій упаковці
Специфікація на вихідну сировину
Склад інгредієнтів на одну таблетку:

№ з/п	Найменування сировини	НД	Вміст	
			г	%
1.	Стрептоцид	ДФУ, вип. 1, с. 391	0,3000	90,9
2.	Крохмаль картопляний	ДСТ 7699-78 або ЄФ	0,0267	8,1
3.	Кальцію стеарат	ТУ У 22942814.004-2000	0,0033	1,0
Маса таблетки			0,3300	100,0

Короткий опис технології виробництва таблеток стрептоциду 0,3

Технологічний процес виробництва включає стадію підготовки сировини (подрібнення, просіювання і відважування), змішування, зволоження, вологу грануляцію, сушіння гранул, сухе гранулювання і опудрювання, таблетування, фасування і пакування готової продукції.

Розраховану кількість стрептоциду зволожують 7 % крохмальним клейстером. Зволожену масу гранулюють через сито з розміром отворів 2 - 3 мм і сушать на лотках в сушильних шафах до залишкового вологовмісту 1,5 - 2 %, опудрюють кальцієм стеаратом і крохмалем, що залишився (розраховують за використаним розчином зволожувача в перерахунку на суху речовину). Опудрену таблеткову масу передають на стадію таблетування. Таблетки пресують на таблетковому пресі.

Таблетки зважують і складають матеріальний баланс.

Контроль якості таблеток проводять за такими показниками: геометричні розміри, зовнішній вигляд, однорідність змішування, розпадання, міцність.

Зберігання – у сухому, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Допоміжні речовини у виробництві таблеток

Виробництво таблеток, як правило, за рідкісним винятком пов'язано з використанням допоміжних речовин, незалежно від способу отримання таблеток (методом прямого пресування або з застосуванням попереднього гранулювання).

Залежно від свого призначення всі допоміжні речовини можна розділити на кілька функціональних груп. Однак, такий розподіл є умовним, оскільки деякі з цих речовин одночасно виконують кілька функцій, і відповідно, відносяться до різних груп.

Допоміжні речовини в таблетках за своїм призначенням поділяють на наповнювачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі (дезінтегранти) і антифрикційні речовини. Крім того, при отриманні таблеток можуть застосовуватися допоміжні речовини, що входять до складу покриттів.

В даний час хімічною промисловістю випускається досить широкий асортимент допоміжних речовин для фармацевтичного застосування.

Наповнювачі використовують для забезпечення необхідної маси таблеток. З цією метою використовують молочний цукор (лактозу), глюкозу, кальцію гідрофосфат, сорбіт, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ). Одним з найбільш поширених наповнювачів у виробництві таблетованих лікарських форм є лактоза, яка може бути різних видів: кристалічна, дрібного помолу, модифікована. Випускаються у фармацевтичній промисловості різні марки лактози: PrismaLac 40, CapsuLac 60, 70, Tablettosae 80.

В якості наповнювача, що володіє зв'язувальними властивостями, використовують МКЦ, яка завдяки хімічній чистоті і низькому вологовмісту забезпечує отримання таблеток, які характеризуються високою хімічною стійкістю і стабільністю кольору. У виробництві таблеток використовується кілька сортів МКЦ марки Avicel: МКЦ PH-101; МКЦ PH-102; МКЦ PH-103; МКЦ PH-105.

При використанні технології прямого пресування поширене застосування модифікованих наповнювачів з поліпшеними зв'язувальними властивостями і плинністю. Як приклади можуть служити висушена розпилюванням лактоза (FastFlo Lactose,

Нідерланди); целактоза – висушена розпилюванням суміш лактози (75 %) і целюлози (25 %) (Cellactose, Німеччина); сіліфіцизована мікрокристалічна целюлоза – продукт спільної обробки двох компонентів – МКЦ (98 %) і колоїдного діоксиду кремнію (2 %) (Prosolv® SMCC, Німеччина); Ludipress – гранулят певного розміру часток з моногідрату лактози, колідон 30 і колідон CL, призначений для застосування в якості універсального допоміжного засобу (наповнювач, зв'язувальна речовина, дезінтегрант); для отримання орально диспергуючих таблеток застосовується суміш «F-Melt».

Частинки більшості лікарських речовин мають невелику силу зчеплення між собою, у зв'язку з чим їх таблетування вимагає високого тиску. Останнє часто сприяє зносу таблеткової машини і обумовлює отримання неякісних таблеток. Для досягнення необхідної сили зчеплення при невеликих тисках до лікарських субстанцій додають **зв'язувальні речовини**, які при заповненні просторів між частинками збільшують площу контактуючої поверхні.

Як зв'язувальні речовини застосовують чисті розчинники (вода, етанол), крохмальний клейстер, цукровий сироп, розчини похідних целюлози – карбоксиметилцелюлози, оксиетилцелюлози, оксипропілметилцелюлози, а також полівініловий спирт, полівінілпіролідон, альгінову кислоту, натрію альгінат, желатин. Кількість зв'язувальних речовин не нормується, але рекомендується приблизно 1 - 5 %. Застосування зв'язувальних речовин, їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей АФІ.

Так, полівінілпіролідон (ПВП) широко використовується у виробництві твердих лікарських форм. ПВП випускається під різними торговими марками: плаздон (водорозчинні), поліплазони (водонерозчинні, фірма-виробник ISP, США) і колідон (як водорозчинні, так і водонерозчинні, фірма-виробник BASF, Німеччина). Перевагами використання повідону є його легка розчинність у воді і спирті, а також здатність покращувати розчинення і біодоступність лікарських речовин (антибіотиків, анальгетиків, хіміотерапевтичних засобів) за рахунок утворення водорозчинних комплексів. Повідон може використовуватися як в сухому вигляді, так

і у вигляді розчинів. Існує кілька типів плаздону залежно від константи "К" – величини, що характеризує в'язкість розчину.

Розпушуючі речовини додають до таблеток для поліпшення їх розпадання в середовищі шлунково-кишкового тракту і вивільнення лікарських речовин з наданням необхідного терапевтичного ефекту.

Класифікують три групи розпушуючих речовин *залежно від механізму дії*:

1. Речовини, що забезпечують руйнування таблетки в рідкому середовищі за рахунок газоутворення (суміш гідрокарбонату натрію з лимонною або винною кислотами);

2. Речовини, що розривають таблетку за рахунок набухання при контакті з рідиною (крохмаль, пектин, желатин, МЦ, NaKMЦ, амилопектин, ультраамилопектін, альгінова кислота, полівінілпіролідон);

3. Речовини, які покращують змочування і водопроникність і сприяють розпаданню і розчиненню (різні види крохмалів, цукор, глюкоза, аеросил, твін-80).

Кількість розпушуючих речовин не нормується, за винятком твіну-80, зміст якого не повинен перевищувати 1 %.

Із сучасних розпушуючих речовин використовуються наступні:

1. Поліплаздон XL і поліплаздон XL-10 – поперечноштиті полімери, що застосовуються в кількості 0,5 - 5 % при отриманні таблеток прямим пресуванням та з використанням вологого або сухого гранулювання.
2. Колідон – у кількості 2 - 5 % від маси таблетки має задовільні розпушувальні властивості, але слід враховувати, що він нерозчинний ні в одному з дозволених до медичного застосування розчинників, що визначає введення його в масу для таблетування в сухому вигляді.
3. Неіоногенні ПАР – сприяють утворенню гідрофільних пор в таблетці; до цієї групи відносяться твіни або полісорбати, зокрема полісорбат-80 (твін-80). Застосовуються, як правило, у кількості 0,2 % від загальної маси таблетки, але не більше 1 % для твіну-80.

4. Супердезінтегранти – речовини, що поліпшують процес дезінтеграції таблетки за рахунок хімічної модифікації з поперечнозшитими полімерами, які одержують на основі картопляного крохмалю, КМЦ та ПВП. Супердезінтегранти різняться між собою за ступенем набухання і механізму дії. У фармацевтичній промисловості широко застосовуються натрієвий гліколят крохмалю (Primojel) і натрій кроскармелоза (Прімелоза). Під загальною назвою «Primojel» фірмою AVEBE випускається декілька модифікацій натрієвої солі поперечно зшитого частково окисленого О-карбоксиметилованого картопляного крохмалю типів А, В, С.

Антифрикційні речовини. Однією з проблем таблеткового виробництва є отримання хорошої плинності суміші порошкоподібних речовин або грануляту в живильних пристроях (лійках, бункерах). Для поліпшення сипучості застосовують антифрикційні речовини, які класифікують на: ковзні (крохмаль, тальк, аеросил, неуселін); змазувальні (стеаринова кислота і її солі, вазелінова олія, ПЕО); речовини, що перешкоджають прилипанню (тальк, крохмаль). У відповідності з ДФУ нормується вміст наступних антифрикційних речовин: тальку – не більше 3 %, аеросилу – не більше 10 %, кислоти стеаринової/кальцію стеарату/магнію стеарату – не більше 1 % від загальної маси таблетки.

Коригенти додають до складу таблеток з метою поліпшення їх кольору, смаку, запаху. З цією метою використовують сиропи, замінники цукру (сахарозу, фруктозу, лактозу, сорбіт), різні види високомолекулярних речовин (агар, альгінати, метилцелюлозу, пектини). Для корекції запаху використовують ефірні олії. Для надання товарного вигляду використовують барвники, які класифікують на мінеральні пігменти (титану діоксид, заліза оксид), барвники природного походження (хлорофіл, каротиноїди); барвники синтетичного походження (індигокармін, тартразин, тропеолін 00, кислотний червоний 2С, флаварозум, церулезум, руберозум).

Покриття таблеток оболонками забезпечує надання препаратам товарного вигляду, захист від впливу зовнішнього середовища,

модифіковане вивільнення, пролонгацію та ін. З усіх існуючих видів найбільш часто використовують плівкові покриття. При покритті таблеток оболонками застосовують такі допоміжні речовини, які можна умовно розділити на групи: адгезивні (ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ та ін.); каркасоутворюючі речовини (цукор, магнію оксид, кальцію оксид, тальк, магнію карбонат основний); плівкоутворювачі (МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, ЕЦ); коригенти; пластифікатори (гліцерин, твін-20, твін-80, ПЕГ 400, пропіленгліколь, тріацетат гліцерину, олеїнова кислота тощо); пролонгатори (АФЦ, МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, шелак, готові суміші «Опадрай», «Колікоат», «Фармокоат», «Аквакоат»); розчинники; речовини для створення гідрофобного шару (віск білий, рослинні олії).

Питання для самоконтролю

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
2. Сутність прямого пресування. Позитивні і негативні сторони. Стадії технологічного процесу одержання таблеток прямим пресуванням.
3. Мета грануляції при виробництві таблеток. Основні типи грануляції.
4. Волога грануляція. Переваги і недоліки цього процесу.
5. Способи структурної грануляції. Випадки використання сухої грануляції (грануляції помолом).
6. Наповнювачі, їх роль у виробництві таблеток.
7. Зв'язувальні речовини, їх асортимент.
8. Розпушуючі речовини, їх класифікація і номенклатура.
9. Антифрикційні речовини, їх призначення і нормування кількості.

Практична робота № 5. Промислове виробництво таблеток покритих оболонкою. Контроль якості

Мета роботи: вивчити склад дражованих, плівкових та пресованих покриттів; навчитись наносити їх на таблетки-ядра та проводити контроль їх якості; сформулювати знання про методики проведення контролю якості готових таблеток.

Покриття таблеток оболонками – плівковими, дражованими та пресованими

Мета нанесення оболонки на таблетки – маскування неприємного смаку, кольору, запаху, стабілізація нестійких біологічно активних речовин, а також пролонгування і локалізація їх дії.

Покриття для таблеток поділяються на такі види:

- 1) дражовані;
- 2) плівкові;
- 3) пресовані.

Найпоширенішим стало **цукрове покриття** методом нашарування (*дражування*). У вітчизняній фармацевтичній промисловості цукрове дражування поділяється на цукрово-борошняне та суспензійне.

Цукрово-борошняне дражування передбачало застосування пшеничного борошна, цукрового сиропу і магнію карбонату основного. Однак борошно є нестійким біохімічним продуктом, і тому в процесі зберігання воно прогіркає, утворюючи вищі органічні кислоти і вуглекислий газ. Зважаючи на це, покриття не забезпечує стабільності таблеток, крім того, метод ускладнює автоматизацію процесу, є тривалим і трудомістким.

На сьогодні найширшого застосування отримав суспензійний метод покриття таблеток.

В основі цього методу лежить суспензія у складі (%):

цукру-піску	– 58,05
води очищеної	– 24,80
полівінілпіролідону	– 0,75
аеросилу	– 1,00

магнію карбонату основного	– 13,40
<u>титану діоксиду</u>	<u>– 2,00</u>
	100,00

Цукор і вода складають основу 70 % сиропу, який є носієм суспензії; полівінілпіролідон – пластифікатор, що зменшує крихкість покриття; аеросил – стабілізатор суспензії; магній карбонат основний – наповнювач, титану діоксид – барвник-пігмент.

У процесі покриття таблетки-ядра можуть злипатися між собою. Для запобігання цього явища зменшують контактну поверхню таблеток-ядер шляхом надання їм дископодібної форми, дотримуючись таких параметрів:

- висота таблетки по центру (H) = 0,5 Д;
- радіус кривизни ($R_{кр}$) = 0,75 Д;
- висота циліндричної частини (h) = 0,1Д.

де: Д – діаметр таблетки.

Основним недоліком цукрових покриттів є те, що вони мають незначний вологозахист.

Приклад: нанесення суспензійного покриття на таблетки-ядра.

Отримання таблетки-ядра середньою масою 0,3 г із міцністю 2,5 кг.

Склад покриття на одну таблетку

Найменування компонентів	г	%
Таблетки-ядра	0,300000	56,590
Цукор-рафінад	0,178777	33,752
Полівінілпіролідон	0,002310	0,436
Магнію карбонат основний	0,041269	7,787
Аеросил	0,003080	0,581
Титану діоксид	0,004378	0,826
Кислотний барвник 2С	0,000018	0,003
Масло вазелінове	0,000070	0,010
Віск бджолиний	0,000070	0,010
Тальк	0,000028	0,005
Маса вкритої таблетки	0,530000	100,000

Технологія нанесення покриття включає такі стадії:

1. Нанесення незабарвленої суспензії на таблетки-ядра до середньої маси покриття на 1 таблетку 0,165 - 0,1675 г, що становить 55 - 56 % покриття.

2. Нанесення забарвленої суспензії на таблетки-ядра до середньої маси таблеток 0,525 - 0,53 г, що становить 75 - 77 %.

3. Нанесення глянцевої суміші на таблетки.

1) Покриття таблеток-ядер незабарвленою суспензією.

Склад незабарвленої суспензії

Найменування компонентів	г	%
Цукор-рафінад	290,25	58,05
Вода дистильована	124,00	24,80
Полівінілпіролідон	3,75	0,75
Магнію карбонат основний	67,00	13,40
Аеросил	5,00	1,00
Титану діоксид	10,00	2,00
Разом:	500,00	100,00

Приготування незабарвленої суспензії

Розрахунок компонентів, що входять до складу суспензії, проводимо на 500,0 г суспензії.

У ємкість відміряють 124 мл дистильованої води, розчиняють в ній 3,75 г полівінілпіролідону. Відважують 290,25 г цукру-рафінаду і додають його до розчину полівінілпіролідону, суміш доводять до кипіння і охолоджують.

В окремій ємкості змішуємо компоненти суспензії, які залишилися (попередньо просіяні і відважені): 67,0 г магнію карбонату основного, 5,0 г аеросилу, 10,0 г діоксиду титану. Суміш порошків переводять в ємкість з цукровим сиропом. Отриману суспензію перемішують до однорідної консистенції.

Нанесення незабарвленої суспензії на таблетки-ядра

У котел завантажують 300,0 г таблеток-ядер, вмикають привід і обкатують таблетки протягом 1 хв. Ємкість із суспензією під час

нанесення цукрової оболонки повинна знаходитися у ємкості з гарячою водою для підтримання температури суспензії 30 - 40 °С.

На таблетки, які обертаються в котлі, наносять незабарвлену суспензію, періодично підсушуючи її теплим повітрям. Операцію нанесення повторюють періодично до досягнення необхідної маси таблеток 0,4675 г.

2) Покриття таблеток забарвленою суспензією

Склад забарвленої суспензії

Найменування компонентів	Вміст, г
Цукор-рафінад	145,125
Вода дистильована	66,975
Полівінілпіролідон	1,875
Магнію карбонат основний	33,500
Аеросил	2,500
Кислотний червоний 2С	0,025
Разом:	250,000

Приготування забарвленої суспензії

Відміряють 60 мл дистильованої води, виливають у ємність, додають 1,875 г полівінілпіролідону. Після розчинення полівінілпіролідону готують цукровий сироп.

У воді, що залишилася, розчиняють 0,025 г барвника. Отриманий розчин змішують з цукровим сиропом і додають до нього суміш сухих компонентів. Готову суспензію перемішують мішалкою до однорідної консистенції.

Технологія нанесення забарвленої суспензії на таблетки

Таблетки, вкриті на 55 - 56 % незабарвленою суспензією, завантажують у котел і порціями наносять забарвлену суспензію до досягнення середньої маси таблетки 0,53 г.

3) Нанесення глянцевої суміші

Приготування глянцевої суміші

Зважують 4,5 г бджолиного воску, 4,5 г масла вазелінового і 1,0 г тальку. Компоненти розплавляють до однорідної консистенції.

Нанесення глянцевої суміші

Після нанесення останньої порції суспензії таблетки перемішують у котлі без сушіння. Приготовлену глянцевальну суміш рівномірно розподіляють по всій поверхні таблеток. Таблетки обертаються в котлі до отримання блиску.

Дослідження таблеток проводять за такими показниками:

- а) зовнішній вигляд;
- б) середня маса;
- в) відхилення від середньої маси;
- г) розпадання.

Плівкові покриття розроблені на застосуванні плівкоутворювачів: метилцелюлози (МЦ), ацетилфталілцелюлози (АФЦ), NaАФЦ, NH₄АФЦ, шелаку. Як розчинники застосовують спирт етиловий, ацетон, хлороформ та їхні суміші, розчин аміаку 25 %, воду.

Крім плівкоутворювальної речовини і розчинника до складу розчинів для нанесення на таблетку входить пластифікатор (диметилфталат, рицинова олія, кислота олеїнова).

Переваги плівкових покриттів полягають в тому, що процес їхнього нанесення нетривалий, оболонка має малу товщину і, отже, незначно збільшує габарити таблеток, які покриваються. Плівкові покриття володіють більшим вологозахистом, ніж цукрові.

Негативний бік плівкових покриттів полягає в тому, що вони здебільшого наносяться з розчинів на основі органічних розчинників, які є вогне- і вибухонебезпечними. Цей процес вимагає застосування обладнання у вибухонебезпечному виконанні, спеціальної категорійності приміщень, знешкодження відпрацьованої пароповітряної суміші, яка містить шкідливі розчинники, перед викидом в атмосферу.

Плівкові покриття поділяються на шлунково- та кишково-розчинні.

Цукрові та плівкові покриття в основному наносять методом дражування у дражувальних установках. Основні параметри, що впливають на процес дражування: ступінь завантаження котла таблетками-ядрами (оптимальна величина 30 - 36 % від об'єму котла),

кут нахилу котла до горизонталі (оптимальним є кут у 40 - 45°), швидкість обертання котла (20 - 22 об/хв), температура сушіння таблеток (45 - 50 °С).

Для нанесення плівкових покриттів можуть бути використані апарати псевдозрідженого шару (рис. 18).

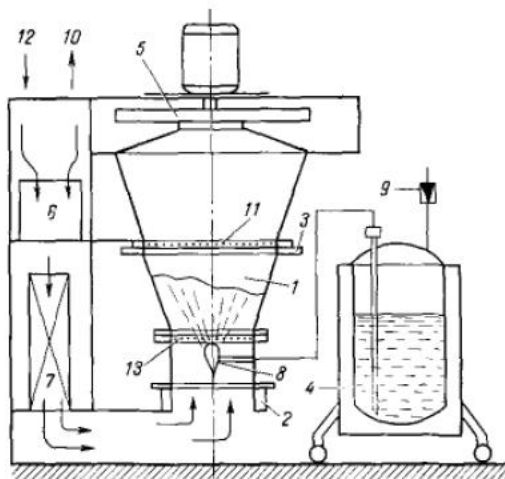


Рис. 18. Апарат псевдозрідженого шару для нанесення покриття на таблетки-ядра: 1 – камера; 2 – пневматичний пристрій; 3 – обечайка з гумовою прокладкою; 4 – судина з розчином плівкоутворювача; 5 – вентилятор; 6 – фільтр; 7 – калорифер; 8 – розпилювач; 9 – датчик тиску; 10 – пристрій для захисту атмосфери від викидів продуктів виробництва; 11 – багатошаровий фільтр; 12 – вхід повітря; 13 – перфороване дно

Приклад: покриття таблеток-ядер плівковою кишковорозчинною оболонкою на основі водної поліакрилатної дисперсії 30 %.

Склад оболонки

Найменування компонентів	НД	Вміст, г
Поліакрилатна дисперсія 30 %	Європейська Ф., 1997, с. 1351, фірма «Roht», чи фірма «BASF», Німеччина	0,005040
Пропіленгліколь	Ф. США, 24 вид., Н.Ф. 19, с. 1434, фірма «MANTI со LTD», Болгарія	0,001750
Тальк	Європейська Ф., 1997, с. 1351, фірма «JLC-CHEMIE», Німеччина	0,001901
Титану діоксид	ДСТ 9808-84	0,001350
Кислотний червоний 2С	ТФС 42-1446-84	0,000009
Антивспінювач ES 2	фірма «Roht», Німеччина	0,010 (середня маса)

Торгова назва поліакрилатної дисперсії 30 % – колікоат МАЕ 30 DP.

Отримання плівкової оболонки

Склад на 100,0 г плівкової суспензії

Найменування компонентів	Вміст, г
Поліакрилатна дисперсія 30 %	33,60
Пропіленгліколь	3,50
Тальк	3,80
Титану діоксид	2,50
Кислотний червоний 2С	0,02
Вода очищена	56,58
Разом:	100,00

1. Тальк і титану діоксид просіюють через сито з діаметром отворів ($0,329 \pm 0,032$) мм.

2. Тальк в кількості 3,8 г розтирають з невеликою кількістю води і переносять в ємкість для приготування плівкової суспензії.

3. Титану діоксид в кількості 2,5 г змішують з розчином барвника (кислотний червоний 2С), попередньо розчиненого у воді, нагрітої до температури 70 °С. Отриману суспензію переносять у ємкість для приготування плівкової суспензії.

4. Пропіленгліколь, в кількості 3,5 г, змішують з невеликою кількістю води і переносять також в ємкість для приготування плівкової суспензії.

Вміст ємкості перемішують, фільтрують через капронову тканину для сит з розміром отворів $0,192 \pm 0,021$ мм, додають при перемішуванні 33,6 г поліакрилової дисперсії 30 % і суміш перемішують.

Загальна кількість води в суспензії має бути – 56,58 мл.

Процес покриття таблеток-ядер (середньою масою 0,133 г) ведуть при постійному підсушуванні таблеток повітрям до досягнення середньої маси таблеток – 0,143 г.

Дослідження таблеток

- а) зовнішній вигляд;
- б) середня маса;
- в) розпадання у штучному шлунковому соку;
- г) розпадання у штучному кишковому соку.

Пресовані покриття отримують шляхом напресовування оболонки на таблетки-ядра. Ці покриття раціональні для таблеток з гігроскопічних та чутливих до дії вологи речовин (антибіотики, залізо відновлене тощо).

Метод напресовування покриття на таблетки не знайшов широкого застосування з наступних причин: він мало продуктивний, може бути здійснений тільки на спеціальних таблеткових пресах подвійного пресування (рис. 19), крім того, через порушення центрування ядра часто спостерігається значний брак (нерівномірність покриття).

Приклад: нанесення пресованого покриття на таблетки-ядра заліза відновленого (*Tabulettae Ferrum reductum* 0,2).

Склад оболонки на 1 таблетку

Найменування компонентів	Вміст, г
Вазелінове масло	0,00097
Глюкоза	0,07000
Крохмаль картопляний	0,06055
Цукор	0,06380
Стеаринова кислота	0,00148
Тальк	0,00320
Разом:	0,20000

Опис: таблетки білого кольору, двоопуклі, діаметром 9 мм, висотою 4 - 4,5 мм. На поперечному розрізі видно два шари.

Приготування. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини і зволожувача, отримання гранульованого покриття, нанесення покриття на таблетки-ядра, фасування і пакування готової продукції.

Цукор і глюкозу подрібнюють на мікромлині. Подрібнений цукор і глюкозу, а також крохмаль картопляний, стеаринову кислоту і тальк, просівають на ситі з розміром отворів $0,200 \pm 0,030$ мм.

Приготування зволожувача. У виробництві оболонки таблеток заліза відновленого зволоження здійснюють за допомогою 10 % розчину крохмального клейстеру. У лабораторному змішувачі перемішують глюкозу, цукор і крохмаль картопляний, стеаринову кислоту і тальк, а потім в однорідній суміші розподіляють вазелінову олію. Приготовану суміш порошків зволожують 10 % розчином крохмального клейстеру протягом 3 - 5 хв до стану, при якому матеріал легко, не прилипаючи до пальців, стискається в грудку.

Зволожену масу протирають через перфоровану пластину з розміром отворів 1 мм, після вологі гранули сушать при температурі 40 - 50 °С до залишкової вологості 2 %. Висушені гранули знову протирають через сито з розміром отворів 1 мм і використовують для нанесення покриття методом сухого напресування.

У матричний отвір засипають 0,1 г сухих гранул оболонки, поміщають таблетку-ядро і знову 0,1 г гранул покриття, після чого за допомогою таблеткового преса пресують таблетку. Отримані таблетки зважують для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками:

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

Драже (Dragee) – тверда дозована форма для внутрішнього застосування. Виготовляється шляхом багаторазового нашарування (дражування) діючих та допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку). Промислове виробництво драже здійснюється в дражувальному котлі.

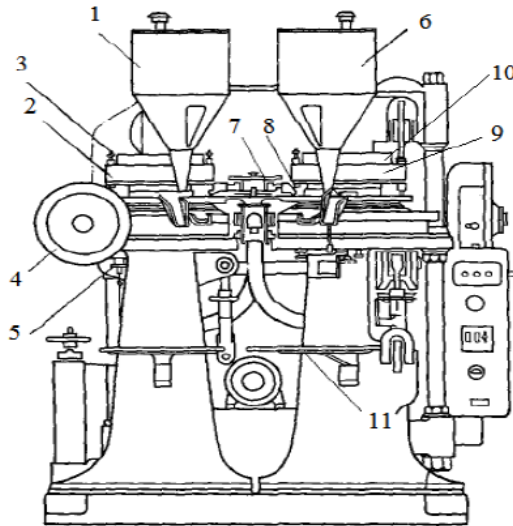


Рис. 19. Таблеткова машина подвійного пресування «Драйкота»:

1 – бункер грануляту; 2 – перший ротор;
 3, 10 – пуансони; 4 – ролик; 5 – гвинт для регулювання маси
 таблетки; 6 – бункер маси для покриття; 7, 8 – передавач таблетки-
 ядра; 9 – другий ротор; 11 – збірник готових таблеток

Процес виготовлення драже полягає в наступному: у дражувальний котел завантажують крупнокристалічний цукор. При обертанні котла його зволожують цукровим сиропом певної концентрації до рівномірного змочування і посипають цукровою пудрою. Операції поливу цукровим сиропом, обсипання цукровою пудрою і сушки повторюють багаторазово до формування глобул (кулястих гранул). Щоб отримати глобули однакового розміру, їх фракціонують за допомогою барабанних сит таким чином, щоб в 1,0 г містилося близько 40 гранул. Отримані таким способом глобули є ядром для подальшого нарощування діючих та допоміжних речовин. З цією метою глобули в обертовому дражувальному котлі зволожують цукровим сиропом і посипають сумішшю діючих та допоміжних речовин. Після нашарування речовин проводять сушіння теплим повітрям (40 - 45 °С). Потім проводять полірування драже за допомогою цукрового сиропу. Для фарбування драже до складу цукрового сиропу вводять барвники. Після чого здійснюють глянцовку драже.

Драже мають кулясту правильну форму. Маса їх коливається в межах від 0,1 до 0,5 г. Драже, що містять одну й ту саму діючу речовину, фарбують у різні кольори залежно від дозування (наприклад, драже пропазин масою 0,025 г фарбують у блакитний колір, а 0,05 г – в зелений).

Драже дає можливість приховати неприємний смак діючих речовин, зменшити їх подразнюючу дію, захистити від впливу зовнішніх факторів. Оскільки в драже важко забезпечити точність дозування, час розпадання і швидкість вивільнення діючих речовин, цю лікарську форму не рекомендується призначати дітям.

Контроль якості драже проводять згідно з фармакопейною статтею «Таблетки». Зовнішній вигляд оцінюють на підставі огляду неозбросним оком 20 драже. Відхилення в масі окремих драже не повинні перевищувати $\pm 10\%$ від середньої маси, час розпадання не більше 30 хв, якщо немає інших вказівок.

Контроль якості таблетованих препаратів

Одним з основних умов промислового виробництва твердих лікарських форм (ТЛФ) є відповідність готової продукції вимогам діючої нормативної документації.

Якість випущених ТЛФ визначається різними показниками, вони поділяються на такі групи:

- 1) органолептичні;
- 2) фізичні;
- 3) хімічні;
- 4) бактеріологічні;
- 5) біологічні.

Визначення якості таблеток починається з оцінки їх зовнішнього вигляду (**органолептичних властивостей**), який визначається за фармакопейною статтею «Таблетки» і за окремими статтями шляхом візуального огляду 20 таблеток. При цьому на таблетках не повинно бути наступних дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділової риски: виступи (поверхня в виступах, частинках порошку, що прилипли); заглиблення (лунки, викришені частини таблеток);

бруд або пил на таблетках; мармуровість (нерівномірний колір, локальне, місцеве змінення кольору); відколи (відшарування або відколи таблеток, зменшення товщини); злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями); крошіння; деформація (порушення округлості форми); подряпини (нанесення риски – подряпини по поверхні таблеток); дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена по відношенню до ядра).

Таблетки повинні мати круглу чи іншу форму з плоскими двоопуклими поверхнями, цільними краями, поверхня повинна бути гладкою і однорідною, колір – рівномірним, якщо в окремих статтях немає інших вказівок.

На зовнішній вигляд таблеток впливають такі чинники: умови пресування; властивості і вологість маси для таблетування та її адгезійні й когезійні властивості; гранулометричний склад; поверхня і точність прес-інструменту; спосіб покриття тощо.

До фізичних показників якості відносяться геометричні (форма таблетки, геометричний вид поверхні, відношення товщини таблетки до її діаметра тощо) і власно фізичні показники (маса таблетки, відхилення від заданої величини маси, показники міцності, пористості, об'ємної щільності, а також показники зовнішнього вигляду – забарвленість, плямистість, цілісність, наявність знаків або написів, відсутність металевих включень тощо).

Визначають геометричні розміри таблетки (діаметр і висота), тип таблетки згідно з ОСТу 64-072-89, а також їх колір і розподільчу риску, якщо вона має бути. На таблетках не повинно бути дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділової риски.

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

Визначення стійкості таблеток до роздавлювання проводять на приладі, що являє собою два затискача, розташованих один проти одного, один з яких може переміщатися у напрямку до іншого (рис. 20). Здавлюючі поверхні затискачів перпендикулярні напрямку руху та повинні бути плоскими і перевершувати за розміром зону контакту з таблеткою. Прилад калібрують з використанням системи, що забезпечує точність 1 Н (Ньютон).

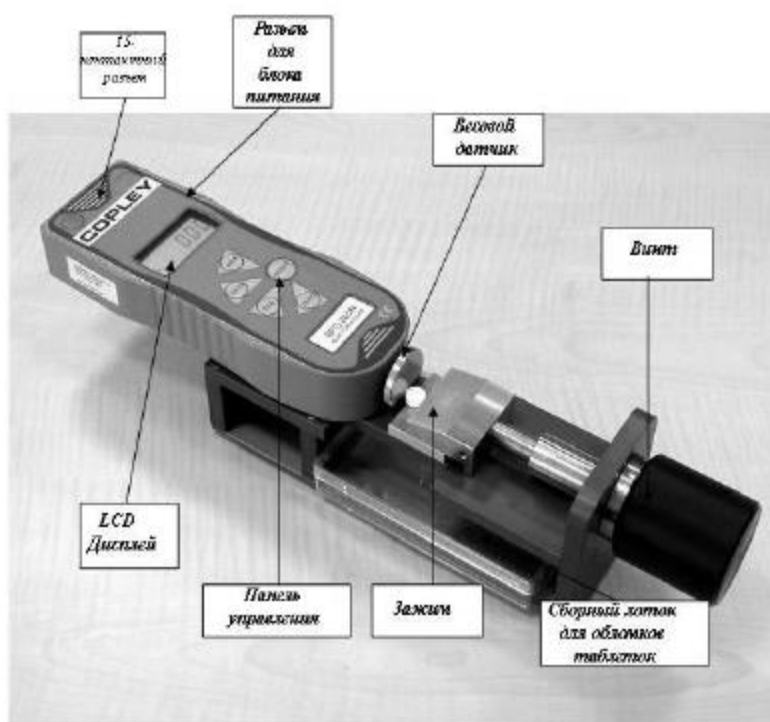


Рис. 20. Прилад для визначення міцності таблеток на стиск

Допускається використання приладу з затискачами, які можуть переміщатися з постійною швидкістю у напрямку один до одного. Прилад повинен забезпечувати припинення здавлювання при будь-якому порушенні цілісності таблетки.

Методика. Таблетку поміщають між затискачами, беручи до уваги її форму, а також розділювальну лінію і напис, якщо вони є. Для всіх вимірів таблетка має бути орієнтованою однаково стосовно напрямку сили, що прикладається. Виміри проводять для 10 таблеток. Перед кожним виміром ретельно видаляють усі фрагменти попередньої таблетки. Ця методика не застосовна при використанні повністю автоматизованого приладу.

У разі використання приладу з затискачами, які можуть переміщуватися з постійною швидкістю по напрямку один до одного, таблетку поміщають між затискачами на ребро, якщо немає інших вказівок в окремій статті. Таблетки повинні мати стійкість до роздавлювання не нижче значень, наведених у табл. 4, якщо немає інших вказівок в окремій статті. Для таблеток, призначених для подрібнення або розжовування, в окремій статті вказують верхню межу стійкості до роздавлювання.

Подання результатів. Необхідно зазначити середнє, мінімальне і максимальне значення вимірної сили в ньютонгах. Також зазначають тип використаного приладу і, якщо необхідно, орієнтацію таблеток.

Норми щодо стійкості до роздавлювання для таблеток з різним діаметром

Діаметр, мм	Стійкість до роздавлювання, Н
1	2
6	10
7	20
8	25
9	30
10	30
11	40
12	50
13	50

Для визначення стираності таблеток без оболонки використовують барабан з внутрішнім діаметром від 283 мм до 291 мм і глибиною близько 39 мм, виготовлений із прозорого синтетичного полімеру; внутрішні поверхні барабана повинні бути відполіровані і не повинні електризуватися (рис. 21).

Одна сторона барабана з'ємна. При кожному обороті барабана таблетки приводяться в рух за допомогою зігнутої лопаті, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Барабан кріпиться до горизонтальної осі пристрою, що забезпечує

швидкість обертання близько 25 об/хв. Таким чином, при кожному обороті барабана таблетки падають, перевертаючись або ковзаючи, з висоти близько 130 мм на стінку барабана або одна на одну.



Рис. 21. Прилад для визначення міцності таблеток на стирання

Випробування дозволяє визначити стиранність таблеток без оболонки за певних умов, тобто пошкодження поверхні таблеток під дією механічного удару або стирання і проводиться за методикою, описаною в ДФУ вид. 1, розд. 2.9.7, с. 160 і доп. 1, с. 73; доп. 2, с. 146.

Методика. При масі однієї таблетки менш 0,65 г для випробування беруть 20 таблеток; при масі однієї таблетки більше 0,65 г – 10 таблеток.

Таблетки поміщають на сито номером 1000 і ретельно видаляють пил за допомогою стиснутого повітря або м'якого пензлика.

Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають в барабан. Після 100 обертів барабана таблетки витягують і знову ретельно видаляють пил.

Якщо на жодній з таблеток немає відколів або тріщин, таблетки зважують з точністю до міліграма.

Зазвичай випробування проводять один раз. Якщо отримані результати викликають сумнів або втрата в масі перевищує 1 %, випробування повторюють ще двічі і обчислюють середнє з трьох визначень. Якщо немає інших вказівок в окремій статті, втрата в масі

повинна бути не більше 1 % від сумарної маси досліджуваних таблеток.

При випробуванні таблеток діаметром 13 мм і більше, для отримання відтворюваних результатів може виникнути необхідність відрегулювати барабан таким способом, щоб таблетки, що лежать поруч, не впиралися одна в одну і мали можливість падати вільно. Зазвичай достатньо встановити вісь під кутом 10° до основи.

Подання результатів. Стиранність виражають втратою в масі, обчисленою у відсотках від початкової маси піддослідних таблеток. Необхідно вказувати число таблеток, взятих для випробування.

До хімічних показників відносяться: розпадання, розчинність, сталість хімічного складу, активність лікарської речовини, термін придатності таблеток, їх стабільність при зберіганні тощо.

Визначення розпадання таблеток.

Для оцінки біодоступності твердих лікарських форм прийнятий тест «Розпадання», визначення якого проводять методом *in vitro* на тестері процесу розпадання – «кошику з сітчастим дном» (рис. 22). Випробування проводять відповідно до статті ДФУ «Розпадання таблеток і капсул» (ДФУ вид. 1, розд. 2.9.1, с. 151; доп. 1, с. 65; доп. 2, с. 131).

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах встановленого часу, коли вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах, зазначених нижче. Зразки вважають такими, що розпалися, коли на сітці: а) немає залишку; в) є залишок, який складається з м'якої маси, яка не має відчутно твердого незмочуваного ядра; с) є тільки фрагменти покриття (таблетки), або тільки фрагменти оболонки на сітці, або, якщо були використані диски, фрагменти оболонки, які прилипли до нижньої поверхні диска (капсули).

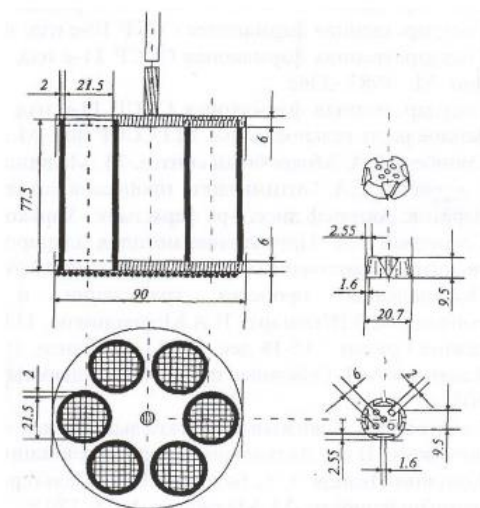


Рис. 22. Тестер процесу розпадання – «кошик з сітчастим дном»
(розміри вказані в мм)

Головна частина обладнання для проведення тесту таблеток на розпадання (рис. 23) складається з жорсткого кошика із сітчастим дном-підставкою (кошик), яка підтримує три циліндричні прозорі трубочки завдовжки $(77,5 \pm 2,5)$ мм з внутрішнім діаметром $(33 \pm 0,5)$ мм і стінкою завтовшки близько $(2,5 \pm 0,5)$ мм. Кожна трубка має циліндричний диск діаметром $(31,4 \pm 0,13)$ мм і завтовшки $(15,3 \pm 0,15)$ мм, виготовлений із прозорої пластмаси з відносною густиною від 1,18 до 1,20. У кожному диску просвердлені сім отворів діаметром $(3,15 \pm 0,1)$ мм, один з них розташований в центрі диска, інші шість – рівномірно по колу радіусом $(4,2 \pm 0,1)$ мм від центра диска. Трубки втримуються вертикально зверху і знизу двома накладними жорсткими пластмасовими пластинами діаметром 97 мм, завтовшки 9 мм з трьома отворами. Отвори рівновіддалені від центра пластини і знаходяться на рівній відстані один від одного. До нижньої поверхні нижньої пластини прикріплено сітку з нержавіючого сталевого дроту діаметром $(0,63 \pm 0,03)$ мм, з розміром отворів $(2,0 \pm 0,2)$ мм. Пластини утримуються жорстко на відстані 77,5 мм одна відносно іншої вертикальними металевими стрижнями по колу. Ще один металевий стрижень прикріплений до центра верхньої пластини, що дозволяє прикріпити кошик до механічного пристрою, який може піднімати та

опускати його плавно із постійною частотою в межах 29 - 32 цикли за хвилину на відстань від (55 ± 2) мм.

Кошик помішають у рідину, зазначену у відповідних загальних та окремих статтях, у підхожій посудині, переважно в склянці місткістю 1 л. Об'єм рідини має бути таким, що, коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка має бути як мінімум на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в найнижчому положенні, сітка має бути на 25 мм вище дна посудини, а верхні відкриті кінці трубок – над поверхнею рідини. Температуру рідини від 35 °С до 39 °С підтримують за допомогою підхожого пристрою.



Рис. 23. Прилад для проведення тесту на розпадання

Конструкція кошика може змінюватися за умови додержання зазначених вище вимог для трубок та дротяної сітки.

Методика. У кожну з трубок поміщають одну таблетку і, якщо вказано, поміщають диск; опускають кошик в посудину з рідиною, зазначеною в загальних й окремих статтях. Включають прилад, після закінчення зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток або капсул. Препарат витримує випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися.

Допустима температура рідини становить 35 - 39 °С. Допускається використовувати сітку з нержавіючого сталевого дроту, який

прикріплюють до нижньої поверхні нижньої пластини з розміром отворів 0,50 мм.

Норми розпадання таблеток

- для таблеток без оболонки як середовище використовують воду. Розпадання не більше 15 хв;
- для таблеток, покритих оболонкою, за винятком плівкової, як середовище використовують воду. Розпадання не більше 60 хв;
- для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, як середовище використовують воду. Розпадання не більше 30 хв;
- для кишково-розчинних таблеток час розпадання в кислому середовищі (0,1 М розчин кислоти хлористоводневої) має бути не менше 1 год і вони повинні розпадатися у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 не більше ніж за 60 хв, якщо немає вказівок в окремих статтях;
- для шипучих таблеток як середовище використовують воду при температурі рідини від 15 °С до 25 °С. Розпадання не більше 5 хв;
- для розчинних таблеток або таблеток, що диспергуються (без оболонки або вкритих плівковою оболонкою), як середовище використовують воду при температурі рідини від 15 °С до 25 °С. Розпадання не більше 3 хв;
- таблетки для жування випробуванню на розпадання не підлягають.

Випробування «Розчинення» може бути проведено для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у загальній статті «Тест «Розчинення для твердих дозованих форм». Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» не потрібно. За 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від кількості наведеного в розділі «Склад».

До бактеріологічних показників якості відносяться забрудненість таблеток мікроорганізмами, спорами і бактеріями непатогенного характеру з вмістом не більше встановленої кількості.

На якість таблеток впливають чистота сировини, технологічний процес, санітарно-гігієнічний стан виробництва, обладнання, персонал тощо. Відтворюваність технології таблетування із заданими якісними показниками готової продукції може бути досягнута за допомогою по-стадійного контролю.

Контроль якості готових таблеток проводять згідно з вимогами фармакопейної статті «Таблетки», а також окремими фармакопейним статтями за наступними показниками:

- органолептичні властивості – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 335;
- стиранність таблеток без оболонки – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.7;
- стійкість таблеток до роздавлювання – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.8;
- розпадання – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.1;
- розчинення – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.3;
- однорідність маси – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.5;
- мікробіологічна чистота – ДФУ, вип. 1, п. 5.1.4;
- розділення таблеток – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 335;
- вміст лікарських речовин в таблетках – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 340;
- однорідність дозованих одиниць – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.40;
- однорідність вмісту – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.6;
- визначення тальку, аеросилу – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 340;
- інші показники (ступінь диспергування, вмісту води) визначають залежно від типу таблеток.

Питання для самоконтролю

1. Суспензійний метод покриття таблеток, його переваги.
2. Плівкові покриття. Типи і властивості. Способи нанесення.

3. Пресовані покриття. Стадії технологічного процесу та обладнання.

4. Визначення драже як лікарської форми, допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві драже; технологія їх отримання.

5. Визначення показників таблеток згідно з ДФУ.

6. Органолептичні показники якості таблеток.

7. Фізичні показники якості таблеток.

8. Визначення розпадання таблеток, умови та обладнання.

Тема 4. М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Практична робота № 6. Промислове виробництво м'яких лікарських засобів (лініменти, мазі, супозиторії)

Мета роботи: вивчити сучасні технологічні підходи до виробництва м'яких лікарських форм; навчитися раціонально підбирати допоміжні речовини, обладнання для виробництва, складати технологічні схеми виробництва МЛФ і проводити контроль їх якості; засвоїти технологію промислового виробництва супозиторіїв і методики оцінки їх якості відповідно до вимог нормативної документації.

Виробництво мазей, гелів, лініментів

М'які лікарські форми призначені для нанесення на шкіру, раневі поверхні та слизові оболонки для забезпечення місцевої терапевтичної, пом'якшувальної або захисної дії. Вони характеризуються специфічними структурно-механічними (реологічними) параметрами, неньютонівським типом течії, певною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними та тиксотропними властивостями. На вигляд вони повинні бути однорідними, окрім тих випадків, коли неоднорідність є характерною особливістю препарату.

Класифікують м'які лікарські форми:

- за спорідненістю до води: гідрофільні та гідрофобні (ліпофільні);
- за здатністю абсорбувати воду та механізмом абсорбції;
- за типом дисперсних систем: однофазні (розчини, сплави), двофазні (емульсії типу о/в і в/о, суспензії, колоїдні дисперсії вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані гідрофільними поверхнево-активними речовинами) і багатофазні системи (емульсії о/в/о і в/о/в, а також комбіновані системи);
- за структурно-механічними властивостями при встановленій температурі зберігання та умовах застосування;

- за концентрацією та дисперсним станом допоміжних і/або діючих речовин.

За сукупністю цих ознак м'які лікарські форми для місцевого застосування (*unguenta*) можуть бути класифіковані як:

- мазі;
- креми;
- гелі;
- пасти;
- лініменти.

Мазь – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, дисперсійне середовище якої при встановленій температурі зберігання має неньютонівський тип течії і високі значення реологічних параметрів.

Крем – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, що являє собою одно-, дво- або багатофазну дисперсну систему, дисперсійне середовище якої при встановленій температурі зберігання зазвичай має ньютонівський тип течії і низькі значення реологічних параметрів.

Гель – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, що являє собою одно-, дво- або багатофазну дисперсну систему з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості якої зумовлені присутністю гелеутворювачів в порівняно невеликих концентраціях. У цій лікарській формі гелеутворювачі додатково можуть виконувати роль стабілізаторів дисперсної системи – суспензії або емульсії; такі гелі можуть називатися відповідно суспензійними гелями або емульгельями.

Паста – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, яка є суспензією, що містить значну кількість (зазвичай понад 20 % мас.) твердої дисперсної фази, рівномірно розподіленої в основі. В якості основи для пасти можуть бути використані основи для мазей, кремів і гелів.

Лінімент – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, яка розплавляється при температурі тіла. До лініментів можуть бути віднесені мазі, креми і гелі, що характеризуються цією ознакою.

Мазева основа – це компонент мазі, що забезпечує її консистенцію.

Мазева основа є основним компонентом мазі, що визначає її масу (іноді до 90 % і більше), фізико-хімічні і споживчі властивості (консистенцію, стійкість при зберіганні, *pH*, зовнішній вигляд, колір, запах тощо), силу і характер терапевтичної дії (швидкість і повноту вивільнення діючих речовин, загальну або поверхневу дію), її тип і стабільність.

Класифікація мазевих основ:

- до гідрофобних основ належать індивідуальні речовини з яскраво вираженими гідрофобними властивостями (вазелін, петролатум, тваринні і рослинні жири, рослинні і мінеральні олії);
- основи абсорбційні, здатні інкорпорувати до 50 % води або водних розчинів діючих речовин з утворенням емульсій типу в/о (ланолін, гідролін);
- основи типу о/в, що змиваються водою і містять в своєму складі поверхнево-активні, високогідрофільні неорганічні (бентоніти) і органічні (водорозчинні етери целюлози) речовини;
- водорозчинні – велика група гідрофільних основ, утворених водорозчинними високомолекулярними сполуками синтетичного або природного походження.

Вимоги, що висуваються до мазевих основ

Мазеві основи повинні:

- мати необхідні структурно-механічні властивості, тобто мати добру здатність до намазування на шкіру;
- добре вивільняти діючі речовини при нанесенні на шкіру або слизові оболонки; не змінюватися під впливом факторів зовнішнього середовища і не вступати в реакції хімічної взаємодії з діючими речовинами;
- бути індіферентними у фармакологічному відношенні (не повинні виявляти подразнювальної і сенсibiliзуючої дії, сприяти збереженню первинного значення *pH* шкіри або слизової оболонки), сприяти прояву лікувальної дії мазі;

- не піддаватися мікробній контамінації;
- мати властивості, що відповідають призначенню мазі.

М'які лікарські форми містять діючі і допоміжні речовини, які рівномірно розподілені в основі. В залежності від їх кількості допоміжні речовини утворюють просту або складну основу, яка виробляється окремо або під час виготовлення лікарського препарату.

За функціональним призначенням окрім основи до складу **МЛФ** входять наступні групи допоміжних речовин:

- **речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ** (парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, віск, поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо);
- **гідрофобні розчинники** (мінеральні і рослинні олії, ізопропілпальмітат, ізопропілміристант, бензилбензоат тощо);
- **гідрофільні розчинники** (вода, спирти етиловий та ізопропіловий, пропіленгліколь, пропіленкарбонат, гліцерин, димексид тощо);
- **емульгатори типу о/в** (натрію лаурилсульфат, емульгатор № 1, твіни, поліоксиетиленгліколеві етери вищих жирних спиртів, солі вищих жирних кислот, оксиетильована касторова олія, поліоксиетиленгліколеві етери кислоти стеаринової тощо);
- **емульгатори типу в/о** (вищі жирні спирти, холестерин, спени, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат тощо);
- **гелеутворювачі** (карбомери, кислота альгінова та її солі, похідні целюлози, поліетилен, поллоксамери або проксаноли, поліетиленгліколі 1500 - 8000, бентоніт, каолін, кремнію діоксид, гуміарабік, трагакант, желатин тощо);
- **антимікробні консерванти** (бензалконію хлорид, мірамістин, цетримід, цетилпіридинію хлорид, хлоргексидин, бензойна і сорбінова кислоти і їх солі, спирт бензиловий, крезол, хлоркрезол, етери кислоти парагідроксибензойної (ніпагін, ніпазол) тощо);

- **антиоксиданти** (α -токоферол, кислота аскорбінова та її похідні, бутилгідроксианізол і бутилгідрокситолуол, етилендіамінтетраоцтова кислота та її солі, кислота лимонна, натрію метабісульфіт тощо);
- **солюбілізатори** (β -циклодекстрин, гідрофільні поверхнево-активні речовини тощо);
- **ароматизатори і дезодоруючі речовини** (ментол, етерні олії, фенілетиловий спирт тощо);
- **регулятори рН** (кислота лимонна, фосфорнокислі солі натрію тощо).

Структурно-механічні (реологічні) характеристики мазей

Мазь є складним комплексом діючих речовин та маzewої основи, який забезпечує оптимальну консистенцію та впливає на повноту та швидкість вивільнення і всмоктування діючих речовин.

У фармацевтичній термінології слово «консистенція» означає комплекс реологічних параметрів, зокрема в'язкість, еластичність, пластичність, тиксотропність.

В'язкістю, зокрема, називається міра опору у середині рідини зсуву одного її шару щодо іншого під дією зовнішніх сил. В'язкість мазевих основ є залежною від температури і з підвищенням температури швидко зменшується.

Реологічні параметри мазевих основ та їх сумішей з допоміжними речовинами, що застосовуються у виробництві мазей, важливі при виборі виробничого обладнання, необхідного для виконання того або іншого технологічного процесу (змішування, гомогенізації, диспергування) та складу МЛФ, що значною мірою визначає якість фармацевтичного препарату.

Широкий асортимент діючих і допоміжних речовин, що використовуються при виробництві мазей, вимагає застосування різних технологічних прийомів (розплавлення, диспергування, гомогенізації), які необхідно враховувати під час організації виробництва з метою отримання якісного продукту. Найбільш важливими чинниками для м'яких фармацевтичних препаратів є ступінь дисперсності діючих речовин, спосіб введення їх в основу, час,

швидкість, температурний режим і порядок змішування компонентів. Усе це впливає на реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні і фармакотерапевтичну ефективність мазей.

Для введення діючих речовин в основу під час виготовлення мазі у промислових умовах використовуються реактори. Конструкційно вони можуть відрізнятися між собою, проте містять обов'язкові складові елементи (рис. 24).

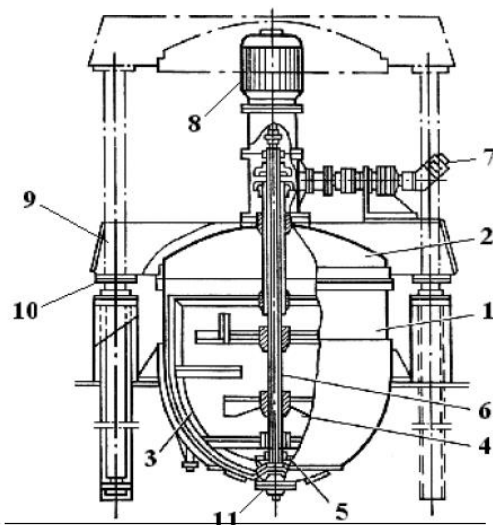


Рис. 24. Реактор для виробництва мазей

Реактор має корпус (1), кришку (2) з вмонтованою завантажувальною лійкою, оглядове вікно, клапани, штуцери і патрубки для введення компонентів. Корпус реактора має «сорочку» для підведення гарячої або холодної води. Кришка корпусу за допомогою траверси (9) і гідравлічних опор (10) може підніматися і опускатися. Усередині корпусу розташована якірна мішалка (3) з внутрішніми лопатями (4), форма яких відповідає профілю корпусу. Мішалка (3) і лопаті (4) обертаються в протилежні боки за допомогою співвісних валів (6) і гідродвигунів (7). Окрім цього, у корпус реактора вмонтована турбінна мішалка (5), що обертається за допомогою електродвигуна (8). Наявність трьох мішалок забезпечує якісне перемішування компонентів мазі. Завантаження реактора здійснюється через клапан (11). У такому реакторі можна змішувати густі компоненти з в'язкістю до 200 Па.

Для змішування основ і діючих речовин на фармацевтичних підприємствах використовують змішувач «ЮНІТРОН» (рис. 25).

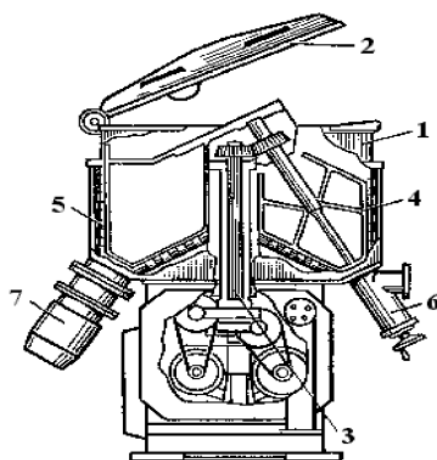


Рис. 25. Змішувач «ЮНІТРОН»

Він складається з нерухомого резервуару (1), що закривається кришкою (2) з гідравлічним управлінням. У кришці є впускні канали і система для миття резервуару без його демонтажу. У центрі котла вмонтований вал (3), що спричиняє рух змінних насадок (4) змішувачів та скребок, що обертається (5). У резервуарі є нижній випускний отвір (6) і отвір (7) для підключення гомогенізатора або іншого устаткування. Змішування компонентів у резервуарі проводять при різних температурах, у середовищі інертного газу, з постійним вимірюванням температури суміші, вмісту в ній вологи, визначення маси і інших параметрів.

Стандартизація м'яких лікарських форм

Якість мазей, а отже, їхня ефективність і безпека застосування, залежать від дисперсного стану діючих речовин, типу і складу основи, ефективності консервантів, умов виробництва і зберігання.

До всіх мазей, незалежно від призначення і способу нанесення, висуваються такі вимоги: однорідність (рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин в системі, відсутність сторонніх включень), фізична та хімічна стабільність протягом терміну, зазначеного в НД.

Якість м'яких лікарських форм контролюють за наступною схемою: опис, якісний і кількісний вміст діючих речовин, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, розмір частинок, супутні домішки.

Для якісної ідентифікації і визначення кількості діючих речовин, що містяться в мазі, використовують методики, наведені у відповідних статтях ДФУ, МКЯ тощо.

Відхилення в масі мазей, розфасованих у баночки або туби, перевіряють шляхом зважування вмісту 10 одиниць продукції. Для суспензійних мазей визначають дисперсність частинок. Норми ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для кожної мазі та повинні бути вказані в окремих статтях ДФУ та інших МКЯ. Мазі повинні мати певні характеристики реологічних параметрів (неньютонівський тип течії, структурну в'язкість).

Мазі відпускаються в тубах або в скляних банках різної місткості. Для їх фасування використовується різне устаткування, що дає змогу з високою точністю дозувати до 10 тис. упаковок за годину.

Упаковка м'яких лікарських форм має бути індиферентною стосовно складу, запобігати контакту вмісту з навколишнім середовищем, бути герметичною і світлонепроникною. Упаковки для назальних, вушних, очних, ректальних і вагінальних м'яких фармацевтичних препаратів повинні забезпечуватися необхідними аплікаторами.

Приклад: виробнича рецептура *Unguenti Dimedroli*.

Емульсійна мазь з димедролом 0,5 % в тубах по 50,0 г

Специфікація на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Димедрол (дифенгідраміну гідрохлорид)	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 429	100	0,5
2.	Основа вазелінова	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 382	100	20,0
3.	Емульгатор № 1	ТФС 42-209-1043-99	100	8,0
4.	Натрій-КМЦ	ЄФ, с. 1560	100	0,5
5.	Спирт етиловий	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 339		10,0

6.	Гліцерин	ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 409	не менше 98,0% і не більше 101,0%	15,0
7.	Ментол	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 395	100	0,1
8.	Ніпагін	ДФУ, вип. 1, с. 411	100	0,15
9.	Ніпазол	ДФУ, вип. 1, с. 442	100	0,05
10.	Вода очищена	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 306	pH 6,0 - 6,8	45,70

Специфікації на готову продукцію.

Опис. Мазь білого кольору однорідної консистенції.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: для лікування алергійних захворювань шкіри.

Короткий опис технології емульсійної мазі димедролу 0,5 %

Склад, г:

Димедрол	0,5
Олія вазелінова	20,0
Емульгатор № 1	8,0
Натрій КМЦ	0,5
Спирт етиловий	10,0
Гліцерин	15,0
Ментол	0,1
Ніпагін	0,15
Ніпазол	0,05
Вода очищена	до 100,0

Технологія приготування

1. Приготування олійної фази

В лабораторний реактор з паровою сорочкою поміщають відважену за прописом кількість емульгатора № 1, вазелінову олію і розплавляють. Перед емульгуванням розчиняють ментол.

2. Приготування водної фази

У скляну ємкість наливають відміряну за прописом воду очищену і розчиняють в ній (у часі) натрій КМЦ, потім додають гліцерин і розчин консервантів (ніпагіну і ніпазолу) в спирті. Підігрівають на водяній бані до 70 °С.

3. Приготування мазі

Нагріту до 70 °С олійну фазу додають до водної фази з тією ж температурою і починають емульгувати за допомогою електричного гомогенізатора (блендера) протягом 2 - 3 хв. до отримання однорідної маси. З метою структуризації поступово охолоджують до отримання густої сметаноподібної маси з температурою 28 - 30 °С.

Контроль якості мазі здійснюють за такими технологічними параметрами: органолептичні показники (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), *pH* водного витягу, якісний та кількісний склад. Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування у туби по 50,0 г, пакування і маркування готової продукції.

Приклад: виробнича рецептура *Geli Natrii diclofenaci*.

Гель натрію диклофенаку 1 % в тубах по 25,0 г

Специфікація на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Натрію диклофенак	ДФУ, вип. 1, с. 419	не менше 99,0 % і не більше 101,0 %	1,0
2.	Карбопол	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 215	100	0,8
3.	Розчин аміаку	ДФУ, вип. 1, с. 314	не менше 25,0 % і не більше 30,0 %	0,3
4.	Спирт етиловий	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 339		10,0
5.	Пропіленгліколь	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 441		20,0
6.	Ніпагін	ДФУ, вип. 1, с. 411	100	0,15

7.	Ніпазол	ДФУ, вип. 1, с. 442	100	0,05
8.	Вода очищена	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 306	pH 6,0 - 6,8	67,70

Специфікації на готову продукцію

Опис. Прозорий безбарвний гель.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: препарат протизапальної, анальгезуючої дії.

Короткий опис технології гелю натрію диклофенаку 1 %

Склад, г:

Натрію диклофенак	1,0
Карбопол	0,8
Розчин аміаку	0,3
Спирт етиловий	10,0
Пропіленгліколь	20,0
Ніпагін	0,15
Ніпазол	0,05
Вода очищена	до 100,0

Технологія приготування. Технологічний процес включає стадії приготування гелевої основи, приготування розчину діючої речовини і консервантів, гомогенізації, фасування і пакування готової продукції.

Приготування гелевої основи. До розрахованої кількості води очищеної в лабораторному реакторі додають карбопол (краще через сито) і залишають для набухання на 15 - 20 хв. Після цього перемішують до отримання прозорого розчину, до якого потім при інтенсивному перемішуванні додають розчин аміаку.

Приготування розчину і гомогенізація. В окремій ємкості у відміряній кількості спирту послідовно розчиняють натрію диклофенак, ніпагін і ніпазол, а потім додають пропіленгліколь. Отриманий розчин при перемішуванні частинами додають до основи і суміш гомогенізують.

Контроль якості гелю здійснюють за такими технологічними параметрами: *pH* водного витягу, структурно-механічні показники, маса вмісту та герметичність контейнера, хімічний аналіз за МКЯ.

Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування у туби по 25,0 г, пакування і маркування готової продукції.

Виробництво супозиторіїв

Супозиторії (*suppositoria*) – дозована лікарська форма, що є твердою при кімнатній температурі та розплавляється або розчиняється при температурі тіла в рідинах організму та призначена для введення в порожнини тіла.

У формі супозиторіїв можуть використовуватись діючі речовини майже всіх фармакотерапевтичних груп із найрізноманітнішими фізико-хімічними властивостями. При цьому вони всмоктуються у нижньому відділі прямої кишки (ректальні супозиторії) через лімфатичну і венозну системи малого тазу, надходять у кровеносне русло, минаючи систему печінки, проявляючи як загальну, так і місцеву дію на організм. Тому у супозиторіях обов'язково слід перевіряти дози сильнодіючих, отруйних та наркотичних речовин, використовуючи таблиці доз, що наведені у ДФУ, вид. 1, доп. 2.

Залежно від місця введення розрізняють супозиторії ректальні (*s. rectalia*), вагінальні (*s. vaginalia*) і палички (*bacilli*) – призначені для уведення в сечовипускний канал, слуховий прохід, свищі тощо.

Як і всі лікарські форми, супозиторії за фізико-хімічними ознаками можуть бути охарактеризовані як дисперсні системи, дисперсійним середовищем яких є супозиторна основа, а дисперсною фазою – діючі речовини, які залежно від їх властивостей і розчинності в основі, можуть перебувати у розчиненому або диспергованому (суспендованому) стані.

Основи для приготування супозиторіїв поділяють на дві групи: гідрофобні та гідрофільні.

До **гідрофобних основ** належать масло какао, рослинні олії, тваринні і гідрогенізовані жири, а також їхні сплави з воском,

спермацетом, парафіном та різними емульгаторами. До цієї групи основ належить твердий жир (ДФУ вип. 1, с. 453), який є сумішшю три-, ди- і моногліцеридів природних жирних кислот, вітепсол W 35 (ТФС 42У-36-743-98), що є сумішшю тригліцеридів насичених жирних кислот з 1 % моно- і дигліцеридами цих самих кислот, а також ціла серія напівсинтетичних гліцеридів насичених жирних кислот із різними домішками із загальною назвою «Супоцир» і «Овуцир».

До *гідрофільних основ* належать желатино-гліцеринові і мильно-гліцеринові гелі, поліетиленоксида і проксаноли, а також їхні сплави з гідрофільними домішками (наприклад, пропіленгліколь) і емульгаторами.

До супозиторних основ висувають низку вимог:

- основа має бути твердою, пластичною при кімнатній температурі і розплавлятися (або розчинятися) при температурі тіла, забезпечуючи при цьому максимальне вивільнення діючих речовин;
- повинна змішуватися з прописаними діючими речовинами;
- бути хімічно і фармакологічно індиферентною;
- не змінюватися під дією повітря, світла, мікроорганізмів і не взаємодіяти з введеними діючими речовинами;
- легко вивільняти діючі речовини і не виявляти подразнювальної дії.

У промислових умовах супозиторії отримують методами **пресування** або **вливання**.

Їхнє приготування здійснюється за загальними правилами фармацевтичної технології з урахуванням фізико-хімічних властивостей активних речовин і компонентів основи.

Оскільки при вливанні основу обов'язково розплавляють, усі розчинні в ній компоненти (за винятком тих, що утворюють евтектичні суміші) розчиняють у розплавленій основі. Речовини, нерозчинні в основі, вводять до складу супозиторної маси у диспергованому (подрібненому) стані. У деяких випадках ступінь подрібнення таких речовин регламентується у відповідній нормативній документації. При цьому такі речовини перед введенням в основу додатково розтирають

з невеликою кількістю подібної до основи рідини (вода, гліцерин, рослина олія, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь). Підготовлений таким чином концентрат у вигляді тонкої «пульпи» легко диспергується в основі. Термолабільні речовини додають до напівохолодженої супозиторної маси безпосередньо перед її розливанням. Температура розливної маси має бути підібрана таким чином, щоб можна було тривалий час підтримувати її «робочу» консистенцію, за якою вона, залишаючись рухомою, просувається трубопроводами фасувального апарату, і в той же час достатньо густою, щоб перешкоджати осіданню (седиментації) завислих у ній твердих часток.

Якість супозиторіїв, згідно з вимогами ДФУ 1-ого вид., контролюється за такими параметрами: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, розпадання, однорідність вмісту, температура плавлення або час повної деформації, розчинність, мікробіологічна чистота, якісний та кількісний вміст діючих речовин. У ректальних супозиторіях на жирових основах за необхідності (вказується в НД) додатково контролюється кислотне і перекисне числа, а також розмір часток.

Приклад: виробнича рецептура *Suppositoriae rectaliae cum Olei Hipporphae*.

Супозиторії ректальні з олією обліпихи 0,5 № 20

Специфікація на сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Олія обліпихи	ВСФ 42У-218-1028-99	каротиноїди не менше 30 мг%	0,5
2.	Твердий жир	ДФУ, вип. 1, с. 453	не менше 96,0 %	2,15

Специфікації на готову продукцію.

Опис. Тверді супозиторії торпедоподібної форми жовто-оранжевого кольору.

Зберігання – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: лікування тріщин та інших пошкоджень слизової оболонки прямої кишки.

Короткий опис технології супозиторіїв

Робочий пропис:

Олія обліпихи $10,0 \times 1,100 = 11,0$

Твердий жир $43,0 \times 1,100 = 47,3$

Усього супозиторної маси 58,3 г

де: 1,100 – витратний коефіцієнт на стадії розливу.

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

Стадія підготовки сировини включає відважування вихідних інгредієнтів згідно з робочим прописом.

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

У лабораторному реакторі розплавляють твердий жир і переносять в ємкість з олією обліпихи, перемішують до отримання однорідної маси, яку розливають у відповідні ПВХ форми; супозиторії охолоджують, застигли супозиторії пакують у коробки по 10 шт.

Складають технологічну схему виробництва супозиторіїв.

Контроль якості супозиторіїв здійснюють за такими показниками:

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

Приклад: виробнича рецептура *Suppositoriae rectaliae cum Methyluracili*.

Супозиторії ректальні з метилурацилом 0,5 № 30

Специфікація на сировину

№ з/п	Вихідні речовини та матеріали	НД	Вміст, %	Кількість компонентів, г
1.	Метиурацил	ФС 42-1251-79	не менше 99,9 %	0,5
2.	Поліетиленоксид-1500	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 393	не менше 97,8 %	2,43
3.	Поліетиленоксид-400	ДФУ, вип. 1, доп. 1, с. 393	не менше 96,5 %	0,27

Специфікації на готову продукцію.

Опис. Тверді супозиторії торпедоподібної форми білого кольору.

Зберігання – у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін придатності – 2 роки.

Застосування: лікування проктиту, сигмоїдиту, неспецифічного виразкового коліту, лейкопенії.

Короткий опис технології супозиторіїв

Робочий пропис:

Метилурацил $0,5 \times 30 = 15,0$

Поліетиленоксид-1500 $2,43 \times 30 = 72,9$

Поліетиленоксид-400 $0,27 \times 30 = 8,1$

Усього супозиторної маси 96,0 г

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

Стадія підготування сировини включає відважування порошку метилурацилу та поліетиленоксидів.

У лабораторному реакторі при температурі близько 60 °С подрібнюють метилурацил у присутності рідкого поліетиленоксиду-400, переносять у реактор із розплавленою основою і ретельно гомогенізують до отримання однорідної густої маси, яку розливають при температурі 45 - 48 °С у ПВХ-форми для виливання супозиторіїв. Супозиторії охолоджують протягом години, форми герметизують методом зварювання, розрізають по 5 шт та пакують у коробки.

Складають технологічну схему отримання супозиторіїв.

Контроль якості супозиторіїв здійснюють за такими показниками:

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

Питання для самоконтролю

1. Визначення мазей, паст, кремів, гелів і лініментів як лікарських форм.
2. Класифікація основ, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм і вимоги до них.
3. Класифікація допоміжних речовин, що використовуються у виробництві м'яких лікарських форм.
4. Основні стадії виробництва мазей та обладнання, що використовується.
5. Оцінка структурно-механічних властивостей мазей. Контроль якості мазей.
6. Особливості промислового виробництва супозиторіїв.
7. Контроль якості супозиторіїв.

Список використаної літератури

1. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2019. – 536 с.
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан, Д. І. Дмитрієвський, Л. М. Хохлова [та ін.]; за ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
3. Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
4. Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
5. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Д. С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

Навчальне видання

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЕЛЕКТРОННИЙ МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК
для здобувачів освіти факультету хімії та фармації
спеціальності 102 «Хімія»

Електронне практичне видання

Укладачі:

Цісак Альона Олександрівна

Еберле Лідія Вікторівна

В авторській редакції

Затвердж. авт. 15.08.2023. Шрифт Times New Roman.
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним
забезпеченням для читання файлів формату PDF.
Обсяг 1,9 МБ. Зам. № 2635.

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