

**Н. С. ГОЛЯК, Н. Ф. ШАКУРО,
О. А. СУШИНСКАЯ**

**ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО
МЯГКИХ И ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Минск БГМУ 2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Н. С. Голяк, Н. Ф. Шакуро, О. А. Сушинская

**ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО
МЯГКИХ И ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Практикум для студентов фармацевтического факультета



Минск БГМУ 2024

УДК 615.014.22/.24:661.12(076.5)(075.8)

ББК 52.82я73

Г63

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
практикума 21.02.2024 г., протокол № 14

Рецензенты: канд. фарм. наук, доц., зав. каф. фармацевтической химии Белорусского государственного медицинского университета Р. И. Лукашов; каф. биотехнологии Белорусского государственного технологического университета

Голяк, Н. С.

Г63 Промышленное производство мягких и жидких лекарственных форм : практикум для студентов фармацевтического факультета / Н. С. Голяк, Н. Ф. Шакуро, О. А. Сушинская. – Минск : БГМУ, 2024. – 116 с.

ISBN 978-985-21-1528-5.

Содержит информацию для самоподготовки студентов к практическим занятиям, описание выполнения практической работы.

Предназначен для студентов 4-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.014.22/.24:661.12(076.5)(075.8)

ББК 52.82я73

Учебное издание

Голяк Наталья Степановна
Шакуро Наталия Фёдоровна
Сушинская Ольга Александровна

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЯГКИХ И ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Практикум для студентов фармацевтического факультета

Ответственная за выпуск Н. С. Голяк
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 30.04.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 13,48. Уч.-изд. л. 3,43. Тираж 126 экз. Заказ 223.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1528-5

© Голяк Н. С., Шакуро Н. Ф., Сушинская О. А., 2024

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2024

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНО-ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ

К лабораторно-практическим занятиям допускаются студенты, которые прошли на первом занятии семестра инструктаж по охране труда и противопожарной безопасности.

В начале занятия назначается дежурный, который отвечает за порядок в лаборатории. В конце занятия каждый студент должен убрать свое рабочее место и сдать его дежурному. Дежурный осуществляет общий контроль и сдает в конце занятия лабораторию лаборанту.

Во время работы в лаборатории следует соблюдать тишину, порядок и чистоту. Правильно организовать свое рабочее место — ничего лишнего. Личные вещи размещаются таким образом, чтобы не мешать студентам перемещаться по лаборатории.

Необходимо соблюдать требования пожарной безопасности, знать места расположения первичных средств пожаротушения и уметь их применять. Перед включением электроприборов убедиться в исправности шнура, вилки и розетки, не оставлять приборы без присмотра включенными в электросеть.

При проведении лабораторных занятий все манипуляции с ингредиентами должны осуществляться в соответствии с установленными методиками. Соблюдать осторожность при работе со стеклянной посудой.

Занятия проводятся по следующему плану: обсуждение вопросов темы, просмотр видеороликов по выпуску готовых лекарственных средств на фармацевтических предприятиях и по работе оборудования, решение задач и выполнение лабораторной работы (если запланировано). Для подготовки к занятиям студент пользуется лекционным материалом и учебной литературой (согласно приведенному списку).

Формами контроля усвоения изучаемого материала являются контрольная работа, компьютерное тестирование, решение задач и устный ответ, выполнение практического навыка. Студенты, полностью выполнившие программу семестра, допускаются к сдаче экзамена по курсу.

В целях повышения объективности аттестации, стимулирования ответственного отношения студентов к учебе, повышения степени мотивации участия студентов в учебно-исследовательской работе на кафедре фармацевтической технологии предусматривается использование **рейтинговой оценки деятельности студента**.

Расчет итоговой экзаменационной оценки по дисциплине проводится по формуле:

$$R_y = 0,3 \cdot P_c + 0,4 \cdot O_э + 0,3 \cdot O_n + Б,$$

где R_y — итоговая экзаменационная оценка по дисциплине (выставляется в зачетную книжку); P_c — рейтинговая оценка студента за работу в семестре (точность до сотых долей числа); $O_э$ — оценка, полученная на экзамене; O_n — оценка, полученная за практический навык; Б — бонусные баллы.

Значение R_y не может превышать 10. Бонусные баллы (Б) начисляются студентам за следующие виды деятельности: выполнение научно-исследовательской работы на кафедре, участие в научно-практической конференции студентов, участие в Республиканском смотре-конкурсе студенческих научно-исследовательских работ. При накопительной системе бонусов максимальная сумма бонусных баллов не должна превышать 1.

Если средняя **рейтинговая оценка** студента по дисциплине составляет **7 баллов и выше**, а полученная **оценка за экзамен ($O_э$) превышает рейтинговую оценку** студента, то в экзаменационную ведомость выставляется оценка за экзамен ($O_э$) с учетом бонусных баллов (Б).

В случае получения на экзамене **неудовлетворительной оценки за экзамен** ($O_э = 3$ и ниже), рейтинговая оценка не рассчитывается и в экзаменационную ведомость выставляется экзаменационная оценка ($O_э$).

При **пересдаче экзамена** по дисциплине в экзаменационную ведомость выставляется оценка за экзамен без учета рейтинга студента.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. 131 с.
2. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. В 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. 352 с.
3. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. В 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. 448 с.

Дополнительная

4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. В 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. 696 с.
5. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства: учеб. В 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. 664 с.
6. *Инновационные* технологии и оборудование фармацевтического производства : учеб. : в 2 т. / Н. В. Меньшутина [и др.] ; под ред. Н. В. Меньшутина. Москва : БИНОМ, 2012. Т. 1. 328 с.
7. *Инновационные* технологии и оборудование фармацевтического производства : учеб. : в 2 т. / Н. В. Меньшутина [и др.] ; под ред. Н. В. Меньшутина. Москва : БИНОМ, 2013. Т. 2. 480 с.
8. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. А. А. Шерякова ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.
9. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. С. И. Марченко ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно : Победа, 2016. 1368 с.
10. *Фармакопея* Евразийского экономического союза. Москва, 2020. 584 с.
11. *Правила* надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 03.11.2016. 265 с.
12. *ТКП-030-2017* «Надлежащая практика производства». 210 с.

Занятие 1

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Мягкие лекарственные средства, характеристика, классификация, достоинства, недостатки, требования.
2. Классификация мазей (по назначению, составу, консистенции, характеру и скорости воздействия на организм, применению, типу дисперсных систем). Мази, кремы, гели, пасты, припарки, линименты — их характеристика.
3. Мазевые основы, гелеобразователи и вспомогательные вещества (назначение, требования, классификация, характеристика).
4. Производство мягких лекарственных средств на фармацевтических предприятиях (технологическая и аппаратурная схемы, основные стадии).
5. Технологическое оборудование для производства и упаковки мазей. Упаковка, маркировка, хранение.
6. Контроль качества мягких лекарственных средств. Структурно-механические свойства (реология).
7. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент мягких лекарственных средств (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 69–76.
3. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 209–242.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 213–272.
5. *ТКП-030-2017* «Надлежащая практика производства». С. 158.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Дайте определение мягким лекарственным средствам для наружного применения:

Мази — это

Кремы — это

Гели — это

Пасты — это

Линименты — это

Пластыри медицинские — это

Заполните таблицу по мягким ЛС.

| Мягкие ЛС | Консистенция, особенности | Примечание |
|-----------|---------------------------|------------|
| Мазь | | |
| Крем | | |
| Гель | | |
| Паста | | |
| Линимент | | |

Приведите примеры вспомогательных веществ, входящих в состав мягких лекарственных средств, в соответствии с классификацией по функциональному назначению.

| Группы | Назначение | Примеры вспомогательных веществ |
|---|------------|---------------------------------|
| 1. Формообразующие: | | |
| Мягкие основы-носители | | |
| Гидрофобные | | |
| Гидрофильные | | |
| Дифильные | | |
| Вещества, повышающие температуру плавления и вязкость | | |
| Гелеобразователи | | |
| <i>нейтрализаторы</i> | | |
| 2. Растворители: | | |
| Гидрофобные | | |

| Группы | Назначение | Примеры вспомогательных веществ |
|-----------------------------------|------------|---------------------------------|
| Гидрофильные | | |
| 3. Солюбилизаторы | | |
| 4. Активаторы всасывания = | | |
| 5. Пролонгаторы | | |
| 6. Эмоленты | | |
| 7. Стабилизаторы: | | |
| Эмульгаторы типа м/в ГЛБ _____ | | |
| Эмульгаторы типа в/м ГЛБ _____ | | |
| Антимикробные консерванты | | |
| Антиоксиданты | | |
| Регуляторы pH | | |

из дополнительных проб не было выявлено посторонних включений. Соответствует ли мазь требованиям нормативной документации (НД)?

Ответ:

Задача. При производстве пасты цинковой получено 145 кг готового продукта, что соответствует выходу 97,9 %. Рассчитать рабочую пропись для получения 240 кг готового продукта при одинаковых условиях, если соотношение компонентов пасты следующие:

цинка оксид : крахмал : вазелин = 1 : 1 : 2.

Решение:

Задача. При испытании на термостабильность после нагревания мази в сушильном шкафу при температуре 60 °С в течение 1 ч она расслоилась. Соответствует ли такая мазь требованиям НД?

Ответ обоснуйте:

Задача. При стандартизации мази проводили испытания на герметичность упаковки. 10 туб с ЛС в горизонтальном положении поместили на лист фильтровальной бумаги, выдержали в термостате при (60 ± 3) °С в течение 8 ч. На бумаге не было обнаружено следов ЛС ни из одной тубы. Правильно ли проводилось испытание? Если да, соответствует ли мазь требованиям НД? [4, С. 263; 3, С. 239].

Ответ с обоснованием:

Задача. Соответствует ли мазь цинковая 50,0 г требованиям НД по массе содержимого упаковки, если масса банки с мазью составила 198,3 г, а пустой банки — 149,6 г. [Фармакопея Союза, с. 2.1.9.17].

Лабораторная работа

Изготовление мягкого лекарственного средства и его стандартизация

Цель работы: изучить технологию промышленного производства мягкого лекарственного средства (МЛС), на разных мазевых основах, научиться составлять технологическую схему производства в зависимости от типа МЛС, изучить метод высвобождения ЛВ из МЛС и оценить влияния природы основ на высвобождение действующего вещества, провести контроль качества, изготовленного МЛС.

Ход работы.

1. Приготовьте салициловую мазь/гель (5%) или пасту (2%) на различных основах в количестве 20 г.

Предварительно приготовьте основу по одной из нижеперечисленных прописей, пересчитав количество компонентов основы на 20,0 г готового МЛС.

| Вариант | Состав основы (%) | | Технология изготовления основы |
|---------|--|----------------------|---|
| | Наименование компонента основы | Количество на 100 г | |
| 1 | Вазелин Масло вазелиновое Парафин твердый | 20 50 30 | Компоненты основы сплавляют в выпарной чашке на водяной бане. Горячий сплав переносят в ступку и гомогенизируют до полного охлаждения |
| 2 | Ланолин безводный Парафин твердый Вазелин | 20 10 70 | Компоненты основы сплавляют в выпарной чашке на водяной бане. Горячий сплав переносят в ступку и гомогенизируют до полного охлаждения |
| 3 | Вазелин Крахмал Оксид цинка | 49 25,5 25,5 | Вазелин расплавляют в выпарной чашке на водяной бане. Горячий сплав переносят в ступку, частями добавляют все ингредиенты и гомогенизируют до полного охлаждения |
| 4 | Вазелин Ланолин безводный Вода очищенная | 35 25 40 | Вазелин и ланолин сплавляют в выпарной чашке на водяной бане. Горячий сплав переносят в ступку, по частям добавляют рассчитанное количество горячей воды и гомогенизируют до полного охлаждения основы |
| 5 | Ланолин безводный Вазелин Твин-80 (или ПЭГ 40) Вода очищенная | 15 25 30 30 | На водяной бане в выпарной чашке сплавляют вазелин с ланолином, затем добавляют твин-80, воду и продолжают нагревание при помешивании. Переносят в ступку и гомогенизируют до полного охлаждения основы |
| 6 | Метилцеллюлоза (или натрий-карбоксиметилцеллюлоза) Глицерин Вода очищенная | 5 25 70 | Смешивают воду с глицерином и добавляют производное целлюлозы. Подождать пока набухнет. Перемешать до полного растворения |
| 7 | ПЭГ-1500 ПЭГ-400 ДМСО | 40 50 10 | Все компоненты сплавить в выпарной чашке на водяной бане. Горячий сплав перенести в ступку и гомогенизировать до полного охлаждения смеси |

| Вариант | Состав основы (%) | | Технология изготовления основы |
|---------|---|----------------------|--|
| | Наименование компонента основы | Количество на 100 г | |
| 8 | Вазелин Масло подсолнечное Натрия лаурилсульфат Вода | 10 10 30 50 | В ступку помещают натрия лаурилсульфат, добавляют частями воду и перемешивают пестиком до образования однородной массы. В выпарной чашке на водяной бане сплавляют вазелин и масло подсолнечное. Сплав в горячем виде частями добавляют к раствору ПАВ и эмульгируют смесь, энергично перемешивая смесь пестиком круговыми движениями по часовой стрелке |
| 9 | Аэросил Глицерин Вода | 14 46 40 | В ступку поместить аэросил, добавить глицерин, тщательно перемешать. Добавить по частям воду и продолжать гомогенизацию |

Составьте рабочую пропись с учетом $K_{расх} = 1,042$.

Рабочая пропись:

Измельчите навеску салициловой кислоты. Операция выполняется в ступке. Во избежание распыления салициловой кислоты и для обеспечения расклинивающего эффекта используйте в качестве вспомогательной жидкости спирт этиловый. В процессе измельчения пользуйтесь капсулаторкой для снятия измельчаемого вещества со стенок ступки и пестика.

К измельченной салициловой кислоте добавляйте по частям заранее приготовленную основу и перемешивайте до образования однородной мази. Пользуйтесь капсулаторкой для снятия МЛС со стенок ступки и пестика.

2. Для полученного МЛС укажите следующие характеристики:

- тип МЛС — мазь, гель, паста, линимент, крем (*нужное подчеркнуть*);
- вид основы — гидрофобная, гидрофильная, дифильная (*нужное подчеркнуть*);
- назначение компонентов, входящих в изготовленное вами ЛС:

3. Проведите контроль качества, полученного МЛС, по тесту «Описание»:

4. Определите термостабильность.

Поместите 5 г мази в стеклянную чашку Петри. Нагрейте мазь в сушильном шкафу при температуре 60 °С в течение 1 ч. Если продукт качественный, то образец должен оставаться однородным без расслоения.

Результат наблюдений:

5. Изучите влияние природы мазевых основ на процесс высвобождения ЛВ из мазей методом диффузии в агаровый гель (полуколичественный метод). Проверьте подлинность действующего вещества.

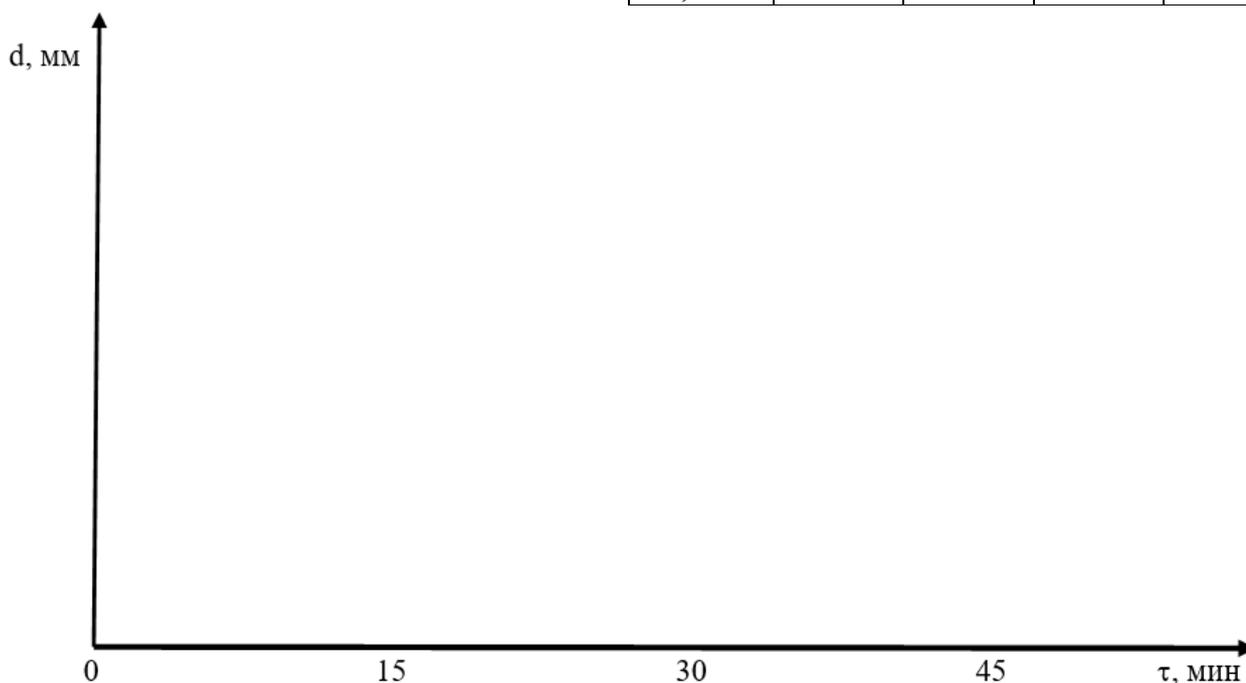
Диффузионная среда для испытаний — это 2 % агаровый гель, в котором растворен железа (III) хлорид. По мере диффузии салициловой кислоты из мази в агаровый гель последний будет окрашиваться ввиду образования комплекса железа с салициловой кислотой (качественная реакция).

В агаровом геле делают 3 лунки ($d \approx 1$ см) на достаточном расстоянии друг от друга. Записывают диаметр лунки.

Пробу приготовленного МЛС аккуратно с помощью шпателя помещают в лунки агарового геля, вытесняя воздух и не допуская образования воздушных зазоров между гелем и слоем приготовленного вами МЛС. Все образцы МЛС наносятся одновременно. Следите за тем, чтобы ваше МЛС не выходило за края лунки.

Отмечают время и наблюдают за скоростью и полнотой диффузии ЛВ в агаровый гель. Скорость и полноту диффузии салициловой кислоты в агаровый гель определяют по изменению окраски геля. Через 15, 30 и 45 минут определяют величину зоны диффузии в миллиметрах. Заносят в дневник наблюдений. По полученным результатам строят график зависимости величины зоны диффузии высвободившегося ЛВ от времени ($\tau = f(d)$).

| | | | | |
|--------------|---|----|----|----|
| τ , мин | 0 | 15 | 30 | 45 |
| d , мм | | | | |



На графике приведите данные, полученные другими студентами группы и сравните их между собой. На основании анализа полученных результатов сделайте выводы о биологической доступности салициловой кислоты из МЛС, приготовленных на различных основах.

Вывод:

6. Проведите испытания на однородность.

Возьмите 4 пробы ЛС. На предметное стекло поместить по 2 пробы, на некотором расстоянии друг от друга, накрыть вторым предметным стеклом и плотно прижмите до образования пятен диаметром около 2 см.

При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно быть включений (если нет других указаний в частной статье) и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляций, расслоения.

Если в одной из проб присутствуют видимые посторонние включения, то определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом во всех дополнительных пробах не допускается наличия посторонних включений.

Результат наблюдений:

7. Проведите потенциометрическое определение рН полученной мази (необходимо для контроля поведения лекарственных веществ и основы во время хранения).

Навеску продукта массой 5 г помещают в стакан, заливают 50 мл очищенной воды с температурой 50–60 °С и перемешивают в течение 30 мин. Полученную вытяжку фильтруют через бумажный фильтр и проводят потенциометрическое определение рН. После работы на рН-метре необходимо промыть электрод в воде очищенной и оставить на хранение в стакане с водой очищенной.

рН =

Вывод:

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров):

| МЛС | Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------|----------------------|-----------------|
| Мазь | | |
| Гель | | |
| Паста | | |
| Линимент | | |
| Крем | | |

Составьте технологическую схему производства изготовленного вами МЛС в заводских условиях.

Возле каждой операции (в скобках) укажите оборудование, необходимое для ее выполнения.

Занятие 2

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО СУППОЗИТОРИЕВ И МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Суппозитории (достоинства, недостатки, классификация, характеристика).
2. Суппозиторные основы, классификация, требования.
3. Промышленное производство суппозитория. Методы производства. Технологическая схема. Стандартизация. Номенклатура. Перспективные направления развития.
4. Медицинские карандаши (преимущества, требования, методы получения, применяемые основы). Классификация медицинских карандашей (по способу получения и по типу основы; по способу применения).
5. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент суппозитория (доклад с презентацией).
6. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент медицинских карандашей (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 78–79, 116–117.
1. *Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств* : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 404–433.
2. *Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства* : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 274–292.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Суппозитории — это

Медицинские карандаши — это

Заполните таблицу.

| | Классификация | Форма | Диаметр/длина, см | Масса, г |
|-----------------------|---------------|-------|-------------------|----------|
| Суппозитории | Ректальные | | | |
| | Вагинальные | | | |
| | Палочки | | | |
| Медицинские карандаши | | | | |
| | | | | |

Укажите классификации медицинских карандашей по способу применения.

Приведите примеры вспомогательных веществ, входящих в состав суппозиториев.

| Группы | Назначение | Примеры вспомогательных веществ |
|---|-------------------|--|
| 1. Формообразующие (основы): гидрофильные | | |
| липофильные | | |
| дифильные | | |
| 2. Добавки, улучшающие структурно-механические свойства | | |
| 3. Растворители, солюбилизаторы, пенетранты | | |
| 4. Активаторы всасывания | | |
| 5. Стабилизаторы: Стабилизаторы гетерогенных систем | | |
| Антиоксиданты | | |
| Консерванты | | |
| 6. Модификаторы высвобождения | | |
| 7. Мукоадгезивные компоненты | | |

Заполните таблицу.

| | Суппозитории | Медицинские карандаши |
|---|---------------------|------------------------------|
| Методы изготовления | | |
| Вид и материалы упаковки | | |
| Условия хранения | | |
| Пути совершенствования лекарственных форм | | |

Укажите показатели качества суппозитория.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров):

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|-----------------------------|------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

Лабораторная работа Приготовление суппозитория методом выливания

Цель работы: изучить технологию промышленного производства суппозитории методом выливания, научиться составлять технологическую схему производства и определять параметры показателей качества.

Ход работы. Группа делится на подгруппы и получает задание на приготовление 10 суппозитория следующего состава (на 1 суппозиторий (3,1 г)): Хлоргексидина биглюконата — 16 мг (в работе используется хлоргексидина биглюконата раствор 20 % 85,2 мг); Макрогола 1500 — 2,8 г; Макрогола 400 — 0,22 г.

Проводят перерасчет количества ингредиентов согласно суппозиторным формам № 1–4 (по указанию преподавателя).

Номер формы указывает вместимость ячейки в (см³), что соответствует следующей массе:

| № формы | 1 | 1,5 | 2 | 4 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Масса суппозитория, г | 1,2–1,5 | 1,5–1,8 | 2,3–2,6 | 4,3–4,5 |

В работе использована форма № _____.

Проводятся расчеты количества ингредиентов. В расчетах используется максимальное значение из приведенного в таблице диапазона. При изготовлении суппозитория в форме № 4 рассчитанное количество компонентов необходимо умножить на расходный коэффициент 1,042.

После обсуждения технологии приготовления с преподавателем приступают к практическому выполнению суппозитория.

Ячейки суппозиторных форм протирают марлевым тампоном, смоченным вазелиновым маслом. Собирают и помещают в морозильную камеру на 30–40 минут.

Готовят суппозиторную массу.

Разливают в ячейки. Охлаждают до полного формирования суппозитория.

Раскрывают суппозиторные ячейки.

Оцените качество приготовленных суппозитория:

1) «описание»:

2) средняя масса:

3) однородность массы для единицы дозированного ЛС (ГФ РБ ст. 2.9.5):

Составьте материальный баланс. Рассчитайте расходный коэффициент.

Составьте технологическую схему производства изготовленных суппозиторий в заводских условиях. *Возле каждой операции (в скобках) укажите оборудование, необходимое для ее выполнения.*

Занятие 3

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЛАСТЫРЕЙ И ГОРЧИЧНИКОВ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА «ПОЛУЧЕНИЕ МОЗОЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ»

Вопросы для самоподготовки:

1. Пластыри (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификации: по медицинскому назначению и глубины терапевтического воздействия, агрегатному состоянию, приготовлению, степени дисперсности массы, составу).
2. Технологическая схема производства каучуковых пластырей.
3. Жидкие пластыри (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификация, составы). Технологическая схема производства.
4. Горчичники. Промышленное производство.
5. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент пластырей и горчичников (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 76–77.
3. *Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств* : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 243–258.
4. *Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств* : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 1. С. 333–335.
5. *Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства* : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 298–318.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Пластыри — это

Классификация пластырей.

| По медицинскому назначению и глубине терапевтического воздействия | По составу | |
|---|------------|--------|
| | твердые | жидкие |
| | | |

Твердые пластыри состоят из:

– подложки (основы) (привести примеры):

тканевая —

нетканная —

– адгезивного слоя (пластырной массы) (привести состав):

– подушечки (примеры пропиток):

– защитного покрытия (пленка, лайнер) (пример используемого материала):

– упаковки:

Укажите назначение трансдермального пластыря и нарисуйте его строение.

Назначение —

| | |
|------------------|---------------|
| Резервуарный тип | Матричный тип |
|------------------|---------------|

Приведите перечень показателей, по которым оценивается качество пластырей.

Приведите состав и укажите выполняемую функцию входящих компонентов.

| Наименование | Состав | Назначение компонентов |
|---------------------|---------------|-------------------------------|
| Каучуковый клей | | |
| Перцовый пластырь | | |
| Салипод | | |

Приведите состав универсального «Горчичник-пакета», материал первичной упаковки. Объясните, почему в составе преобладает жмых.

Лабораторная работа Приготовление смоляно-воскового пластыря

Цель работы: изучить технологию промышленного производства смоляно-воскового пластыря, научиться составлять технологическую схему производства.

Ход выполнения. Рассчитайте количество ингредиентов, необходимое для приготовления 10–15 г мозольного пластыря (по указанию преподавателя). Укажите назначение компонентов, входящих в состав пластыря.

Состав пластыря мозольного

| Состав, г на 100 г | | Назначение компонентов | Состав, г на ___ г |
|---------------------|----|------------------------|--------------------|
| Кислота салициловая | 20 | | |
| Канифоль | 27 | | |
| Парафин | 26 | | |
| Петролатум | 27 | | |

Приготовьте пластырь в соответствии с операциями.

| Стадии и операции технологического процесса | Описание действия | Чем воспользоваться | Контроль |
|---|---|-----------------------------------|-------------|
| Подготовка исходных материалов | Взвешивание | Весы | |
| Получение основы | Расплавляют при температуре не выше 60 °С канифоль, парафин и петролатум | Выпарительная чашка, водяная баня | Температура |
| Получение пластырной массы | Кислоту салициловую растворяют в теплой основе | Выпарительная чашка, мешалка | Визуальный |
| Охлаждение, формование | Массу перемешивают, охлаждают до температуры около 30 °С и наносят на пергаментную бумагу или на тканевую основу (подложку) | | |
| Упаковка и фасовка | Охлажденный пластырь разрезают на кусочки. | Ножницы | |

Проверьте соответствие приготовленного пластыря по показателю «Описание»: желтый или темно-желтый пластырь, однородный, мягкий, липкий, но не вязкий при температуре 20 °С. Температура плавления не выше 60 °С. Расплавленный пластырь имеет характерный запах канифоли. Содержание кислоты салициловой должно быть от 19 до 21 %.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров):

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Составьте проект технологической схемы изготовленного вами пластыря в заводских условиях. Перечислите показатели качества, указываемые в сертификате (паспорте) на лекарственное средство.

Занятие 4

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ПОДГОТОВКА ВОДЫ, ВОЗДУХА И ПРОИЗВОДСТВА

Вопросы для самоподготовки:

1. Жидкие лекарственные средства. Классификация.
2. Подготовка помещений и воздуха (чистая зона, классификация чистых зон по загрязнению воздуха частицами, пределы допустимого микробиологического загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии) (согласно Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, приложения 1, 9).
3. Персонал, требования к персоналу.
4. Получение воды очищенной на фармацевтических предприятиях. Сбор, хранение и контроль качества воды очищенной.
5. Получение воды для инъекций на фармацевтических предприятиях. Сбор, хранение и контроль качества воды для инъекций.
6. Оборудование, используемое для получения воды очищенной и воды для инъекций.
7. Пирогенные вещества (характеристика, методы обнаружения и удаления).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 79–83.
3. *Надлежащая практика* ЕАЭС. Решение евразийской экономической комиссии № 77 от 03.11.2016 г. Приложение 1, 9.
4. *ТКП-030-2017* «Надлежащая практика производства». Приложение 1, 9.
5. *Государственная фармакопея* Республики Беларусь. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. С. И. Марченко ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно : Победа, 2016. С. 303–309.
6. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 273–313.
7. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 377–416.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) жидкие лекарственные средства делятся на:

жидкие лекарственные для внутреннего применения — это

жидкие лекарственные для наружного применения — это

Классифицируются на

Классифицируются на

Подготовка производства

Чистая зона — это

Чистая (изолированная) зона — это

«Эксплуатируемое» состояние чистого помещения — это

«Оснащенное» состояние чистого помещения — это

Чистые помещения (зоны) подразделяются на 4 класса (в скобках укажите, какие операции в них выполняются):

| Класс помещения | Выполняемые операции |
|------------------------|-----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

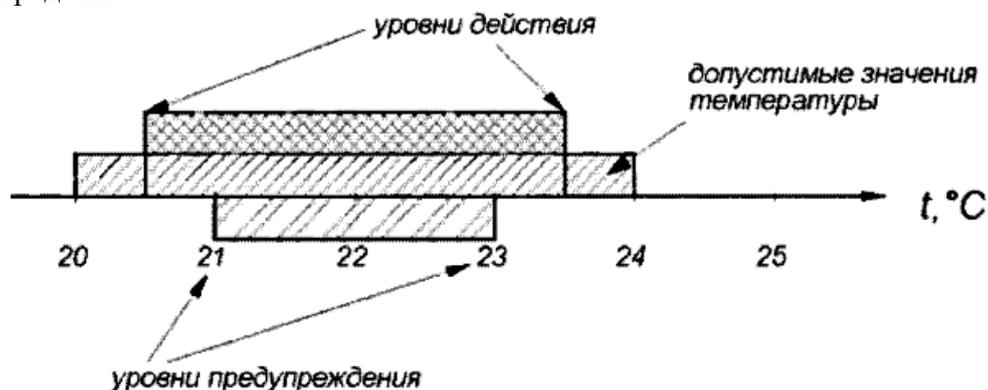
Требования к одежде персонала в зависимости от класса чистоты зоны.

| Класс | Требования к одежде |
|--------------|----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

Перечислите, какие показатели воздуха контролируются в производственной среде.

Отказы в работе оборудования бывают явные и скрытые. Задачей системы контроля является обнаружение скрытого отказа. Поэтому для критических параметров принято задавать уровни предупреждения и действия.

В технической документации устанавливаются предельные значения параметров, выходить за которые нельзя. В пределах допустимых значений изменения параметров следует установить **уровни предупреждения**, которые позволяют на ранних этапах получить информацию о тенденциях изменения, и **уровни действия**, при достижении которых следует установить причину изменения параметра и принять меры к недопущению его выхода за допустимые пределы.



Укажите характеристики воздушного потока в зоне класса А:

- течение воздушного потока _____
- нормативное значение скорости воздуха _____ м/с

Классификация чистых помещений (зон) осуществляется в соответствии с межгосударственным стандартом

Классификация чистых зон по загрязнению воздуха частицами.

| Тип зоны (класс) | Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц равном или большем | | | |
|---------------------|--|-------|-----------------------------|-------|
| | В оснащённом состоянии | | В эксплуатируемом состоянии | |
| | 0,5 мкм | 5 мкм | 0,5 мкм | 5 мкм |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Для подтверждения соответствия классу А минимальный объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее _____.

Какое оборудование следует использовать для подтверждения класса?

Рекомендованные пределы допустимого микробиологического загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии.

| Рекомендованные пределы микробной контаминации (а) | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Класс | Проба воздуха, КОЕ/м³ | Седиментация на пластину (d = 90 мм), КОЕ/4 часа (b) | Контактная пластина (d = 55 мм), КОЕ/пластина | Отпечаток пяти пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

(а) Приведены средние значения.
 (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

Документы, регламентирующие производство и хранение воды:

Критические параметры, определяющие условия хранения и распределения воды (с указанием их значений):

Укажите фармакопейные категории воды:

Категории воды, используемые/получаемые на производстве и их применение.

| Категории воды | Назначение воды | Фармакопейный метод получения |
|-----------------------|------------------------|--|
| Питьевая вода | | – |
| Вода очищенная | | Методом дистилляции, обратного осмоса, ионного обмена или другим подходящим способом |
| Вода высокоочищенная | | Двойной обратный осмос с ультрафильтрацией и деионизацией |
| Вода для инъекций | | Только методом дистилляции |

Методы подготовки воды и применяемое оборудование.

| Метод | Оборудование/материалы | Что удаляет из воды |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Грубая фильтрация | | |
| Фильтрация через угольный фильтр | | |
| Фильтр обезжелезивания | | |
| Многослойные фильтры | | |
| Микрофильтрация | | |
| Ультрафильтрация | | |
| Обратный осмос | | |
| Ионный обмен | | |
| Электродеионизация | | |
| Дистилляция | | |

Контроль качества воды.

| Параметр, единицы измерения | Вода для инъекций | Вода высоко- очищенная | Вода очищенная |
|--|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Электропроводность при 20 °С, мкСм·см ⁻¹ | | | |
| Микробиологическая чистота | | | |
| Общий органический углерод | | | |
| Нитраты, менее | | | |
| Алюминий, менее | | | |
| Бактериальные эндотоксины, менее | | | |
| | | | |
| | | | |

Занятие 5

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ. РАЗВЕДЕНИЕ И УКРЕПЛЕНИЕ РАСТВОРОВ В ИХ ПРОМЫШЛЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Вопросы для самоподготовки:

1. Производство растворов для внутреннего и наружного применения. Характеристика, классификация растворов в зависимости от природы растворителя, концентрации и способа получения. Требования, предъявляемые к растворам.
2. Технологическая и аппаратная схемы производства.
3. Растворение. Стадии и факторы, влияющие на процесс растворения: измельчение, изменение температуры, перемешивание.
4. Стандартизация и хранение растворов.
5. Капли.
6. Современный ассортимент фармацевтических растворов. Анализ рынка Республики Беларусь (доклад с презентацией).
7. Концентрация. Плотность. Способы определения и расчета. Правила разведения и укрепления растворов.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 312–313, 329–332.
3. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 366–376, 411–421, 417–421.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Фармацевтический раствор — это

Приведите классификацию растворов в зависимости от природы растворителя.

| Наименование раствора | Растворитель | Пример |
|-----------------------|--------------|--------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Укажите 4 стадии процесса растворения:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Приведите технологическую схему получения растворов методом «Растворение фармацевтической субстанции в растворителе». Рядом с технологической стадией в скобках укажите оборудование, которое можно применить для реализации данной стадии. Перечислите показатели качества, указываемые в сертификате (паспорте) на лекарственное средство.

Укажите особенности технологии следующих типов растворов.

| Раствор | Условия растворения | Условия фильтрования |
|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| Спиртовой | | |
| Глицериновый | | |
| Масляный | | |

Капли — это

Классификация капель:

Первичная упаковка и особенности дозирующего элемента упаковки:

Особенности стандартизации «капель для приема внутрь»:

Укажите группы вспомогательных веществ, используемые для изготовления капель.

Решение задач по темам

1. Определение плотности.

Плотность (ρ) — это отношение массы вещества к его объему при температуре 20 °С. Выражается в (кг/м³) или (г/см³).

$$1 \text{ кг/м}^3 = 10^{-3} \text{ г/см}^3$$

$$\rho = \frac{\text{масса вещества (раствора)}}{\text{объем вещества (раствора)}} = \frac{m}{V}$$

Оборудование для определения: ареометр, пикнометр.

Ареометр градуирован при стандартной температуре 20 °С. В этом случае мы получаем истинное значение плотности. **Если в момент определения температура жидкости не равнялась 20 °С**, то вследствие изменения плотности жидкости под влиянием температуры необходимо вносить соответствующую поправку воспользовавшись формулой:

$$\rho_{20} = \rho_t + \alpha(t - 20),$$

где t — температура жидкости в момент определения плотности; α — поправочный коэффициент, который показывает изменение плотности жидкости при изменении температуры на 1 °С.

В справочниках приведены значения поправочных коэффициентов и зависимость плотностей растворов от концентраций (при температуре 20 °С).

Таблица 1

Значения α хлористоводородной кислоты

| ρ_t | α | ρ_t | α | ρ_t | α |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1,0000 | 0,00021 | 1,0600 | 0,00036 | 1,1200 | 0,00052 |
| 1,0200 | 0,00026 | 1,0800 | 0,00041 | 1,1400 | 0,00057 |
| 1,0400 | 0,00031 | 1,1000 | 0,00046 | 1,1600 | 0,00064 |

Таблица 2

Зависимость плотностей растворов кислоты хлористоводородной от концентраций

| % | ρ | % | ρ | % | ρ |
|------|--------|------|--------|------|--------|
| 5,0 | 1,0230 | 12,0 | 1,0574 | 19,0 | 1,0929 |
| 6,0 | 1,0279 | 13,0 | 1,0624 | 20,0 | 1,0980 |
| 7,0 | 1,0327 | 14,0 | 1,0675 | 21,0 | 1,1031 |
| 8,0 | 1,0376 | 15,0 | 1,0725 | 22,0 | 1,1083 |
| 9,0 | 1,0425 | 16,0 | 1,0776 | 23,0 | 1,1135 |
| 10,0 | 1,0474 | 17,0 | 1,0827 | 24,0 | 1,1187 |
| 11,0 | 1,0526 | 18,0 | 1,0878 | | |

Задача. Показание плотности кислоты хлористоводородной при температуре 25 °С по ареометру составило 1,1000. Определить плотность и концентрацию данной кислоты при 20 °С.

Пикнометрический метод определения плотности жидкостей. Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где m — масса пустого пикнометра, в граммах; m_1 — масса пикнометра с водой, в граммах; m_2 — масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах; 0,99703 — значение плотности воды при 20 °С (г/см³, с учетом плотности воздуха); 0,0012 — плотность воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 760 мм рт. ст.

Задача. Найдите концентрацию этанола по плотности, определенной пикнометрическим методом, если:

Масса пустого пикнометра = 9,2050 г

Масса пикнометра с водой = 19,1605 г

Масса пикнометра с этанолом = 17,3405 г

2. Разведение кислот и щелочей.

Помните, что концентрация их выражается в **процентах по массе [% (м/м)]**, следовательно, все значения, которые подставляются в формулу или используются в правиле «креста», *должны иметь массовую размерность*.

Задача. Сколько необходимо взять кислоты хлористоводородной 25 % и воды, чтобы получить 500 г кислоты хлористоводородной 8,3 %?

Задача. Сколько необходимо взять кислоты хлористоводородной 25 % и 5 %, чтобы получить 500 г кислоты хлористоводородной 8,3 %?

Задача. Необходимо разбавить 0,5 кг кислоты хлористоводородной 25 % до концентрации 8,3 %?

3. Разведение жидкостей с использованием их плотностей.

Разводят жидкости, которые при разбавлении практически *не подвергаются контракции* (сиропы, основной ацетат свинца, глицерин).

Помните, что все значения, которые подставляются в формулу или используются в правиле «креста», *должны иметь объемную размерность*.

Задача. Какое количество воды необходимо добавить к 10 л раствора основного ацетата свинца с плотностью 1,250, чтобы получить раствор с плотностью 1,225?

Задача. Какое количество воды необходимо добавить к 10 кг раствора основного ацетата свинца с плотностью 1,250, чтобы получить раствор с плотностью 1,225?

4. Разведение и укрепление спирта этилового.

Помните, что концентрация спирта выражается как процентом по объему, так и процентом по массе.

Объемная концентрация спирта обозначается: (%), (°), (% (об/об)).

Массовая концентрация спирта обозначается: (% (м)), (% (м/м)).

При решении задач пользуются расчетные формулы, правило «креста» и алкоголеметрические таблицы (ГФ РБ, Т. I, С. 918–933).

Задача. Показание плотности водно-спиртового раствора при температуре 20 °С по ареометру составило 0,9736. Определите концентрацию данного спирта в процентах по массе и по объему.

Пользуясь таблицей 5.5.-1 (ГФ РБ)

Задача. Какое количество спирта 96 % и воды надо взять, чтобы получить 10 кг спирта 70 %?

Пользуясь таблицей 5.5.-2 (ГФ РБ)

Задача. Какое количество спирта 90 % и воды надо взять, чтобы получить 500 мл спирта 40 %?

Пользуясь таблицей 5.5.-3 (ГФ РБ)

Задача. Какое количество спирта 96,5 % и воды надо взять, чтобы получить 2 л спирта 40 %?

Пользуясь таблицей 5.5.-4 (ГФ РБ)

Задача. Какое количество воды надо прилить к 50 мл спирта 95 %, чтобы получить спирт 40 %?

Пользуясь таблицей 5.5.-5 (ГФ РБ)

5. Смешивание спиртов различной концентрации

Задача. Необходимо получить 5 л спирта 40 % из спирта 95 % и имеющегося в цеху отгона с концентрацией спирта 20 %.

Решаем по правилу «креста»:

Задача. Какое количество отгона (кг, л) с концентрацией спирта 20 % необходимо добавить к 10 кг спирта 95 %, чтобы получить спирт 40 %?

6. Определение содержания безводного спирта в водно-спиртовой смеси.

Задача. Какое количество безводного спирта содержится в 30 л спирта 65 %?

Задача. В цеху имеется 10 л спирта 85 % и 33 кг отгона с концентрацией спирта 20 %. Определите, сколько килограммов абсолютного спирта (100 %) имеется в цеху.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров):

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Занятие 6
ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ЭМУЛЬСИЙ И СУСПЕНЗИЙ.
ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Суспензии и эмульсии. Характеристика. Способы получения на фармацевтических предприятиях. Технологическая схема промышленного производства эмульсий и суспензий.
2. Характеристика эмульгаторов, значение гидрофильно-липофильного баланса.
3. Ультразвук в производстве суспензий и эмульсий. Принцип работы оборудования.
4. Характеристика оборудования для производства суспензий и эмульсий: жидкостной свисток, магнитострикционный излучатель.
5. Современный ассортимент эмульсий и суспензий. Анализ рынка Республики Беларусь (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 84–85.
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 26–34, 316–323.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 141–210.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Закончите формулировку определения.

| <i>Суспензия (suspensium)</i> | <i>Эмульсия (emulsium)</i> |
|--|----------------------------|
| — это жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько | |

Укажите достоинства и недостатки лекарственных форм (ЛФ).

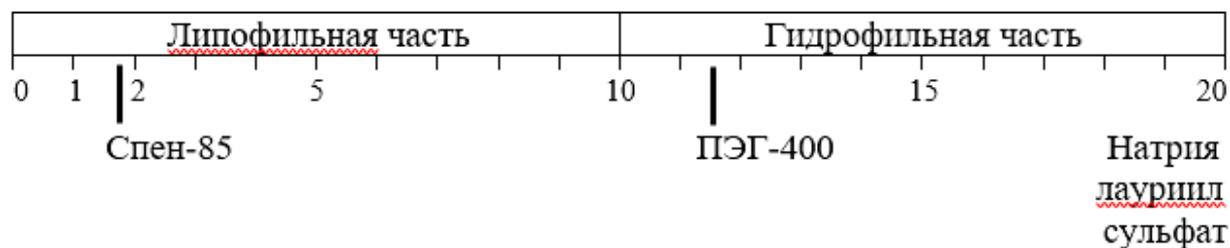
| | Суспензии | Эмульсии |
|-------------|------------------|-----------------|
| Достоинства | | |
| Недостатки | | |

Классификация суспензий и эмульсий.

| | Суспензии | Эмульсии |
|-----------------------|-----------|----------|
| По типу | | |
| | | |
| | | |
| По способу применения | | |
| | | |
| | | |
| По концентрации ДФ | | |
| | | |
| | | |

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) — это

Приведите значение ГЛБ некоторых ПАВ (4 примера) в зависимости от преобладания гидрофильной или липофильной части.



| Значение ГЛБ | Какие группы преобладают | Растворимость в воде эмульгатора | Образуется эмульсия типа |
|--------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| < 8 | | | |
| 8–11 | | | |
| > 11 | | | |

Какие виды неустойчивости характерны для:

| суспензии | эмульсии |
|-----------|----------|
| | |
| | |
| | |

Агрегативная () устойчивость — это

Чем обеспечивается агрегативная устойчивость?

Седиментационная () устойчивость — это

Какой вид устойчивости характеризует закон Стокса?

Закон Стокса:

Ограничения закона Стокса:

Какими факторами (согласно закону Стокса) можно влиять на устойчивость:

Перечислите группы вспомогательных веществ (ВВ), используемых в производстве.

| суспензии | эмульсии |
|-----------|----------|
|-----------|----------|

Приведите общую технологическую схему производства суспензии и эмульсии методом «диспергирования». Рядом с технологической стадией в скобках укажите оборудование, которое можно применить для реализации данной стадии.

Приведите технологическую схему производства «сухих» суспензий.

Лабораторная работа
Получение эмульсии и суспензии различными методами диспергирования.
Определение их характеристик (устойчивости, скорости отстаивания)

Цель работы: получение эмульсии и суспензии, определение типа эмульсии и ее устойчивости, а также скорости отстаивания суспензии.

Ход выполнения. Группа делится на 3 подгруппы в зависимости от применяемого способа диспергирования: механический способ (магнитная мешалка), механический способ (роторно-статорный диспергатор), ультразвуковой способ (УЗ диспергатор) (*подчеркнуть используемый способ*).

Каждая подгруппа готовит по 10 мл 3 составов эмульсий м/в и по 15 мл 2 составов суспензии оксида цинка. Диспергирование проводится в течение 3 минут. Скорость диспергатора/частота УЗ _____ / 22 кГц.

| № | Состав | Назначение компонентов | Тип эмульсии | Устойчивость / скорость отстаивания |
|---|--|------------------------|--------------|-------------------------------------|
| 1 | Вазелиновое масло 15 % Вода очищенная, до 10 мл | | | |
| 2 | Вазелиновое масло 15 % Раствор додецилсульфата натрия 0,1 М, до 10 мл | | | |
| 3 | Вазелиновое масло 15 % ПВС 5 % Вода очищенная, до 10 мл | | | |
| 4 | Цинка оксид 12,5 % Вода очищенная, до 15 мл | | | |
| 5 | Цинка оксид 12,5 % Аэросил 5 % Вода очищенная, до 15 мл | | | |

Определите тип эмульсии представленными методами:

1. *Метод разбавления:* каплю испытуемой эмульсии помещают на предметное стекло рядом с каплей воды. Слияние капель произойдет лишь при условии, если эмульсия — масло в воде. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла: капли сольются, если испытуемая эмульсия — вода в масле.

Установлен тип эмульсии _____, т. к.

2. *Метод определения непрерывной фазы (метод окраски):* небольшой объем эмульсии смешивают на предметном стекле с краской (метиленовым синим), растворимой только в воде. После этого эмульсию рассматривают под микроскопом. В случае эмульсии типа «м/в» дисперсионная среда окрасится в голубой цвет и будут видны неокрашенные «шарики» — капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки красителя метиленового синего останутся лежать на поверхности эмульсии, так как краска, нерастворимая в масле, не сможет проникнуть к капелькам воды и окрасить их. (*Зарисовать увиденное в микроскоп*).

Установлен тип эмульсии _____, т. к.

3. *Метод смачивания гидрофобной поверхности (метод парафиновой пластинки):* при нанесении на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля эмульсии растекает-

ся, если дисперсионной средой является масло, и не растекается, если дисперсионной средой служит вода.

Установлен тип эмульсии _____, т. к.

4. С помощью фильтровальной бумаги. На фильтровальную бумагу наносят каплю эмульсии. Если средой является вода, то капля сразу всасывается бумагой, на которой остается жирное пятно, обратная эмульсия не впитывается.

Установлен тип эмульсии _____, т. к.

Определите устойчивость эмульсии центрифугированием. Приготовленные эмульсии быстро и полно переносятся в центрифужные пробирки. Проводится их центрифугирование со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут. Эмульсия устойчива, если расслаивания не происходит. Сравнить результаты опытов 3 составов:

№ 1 _____

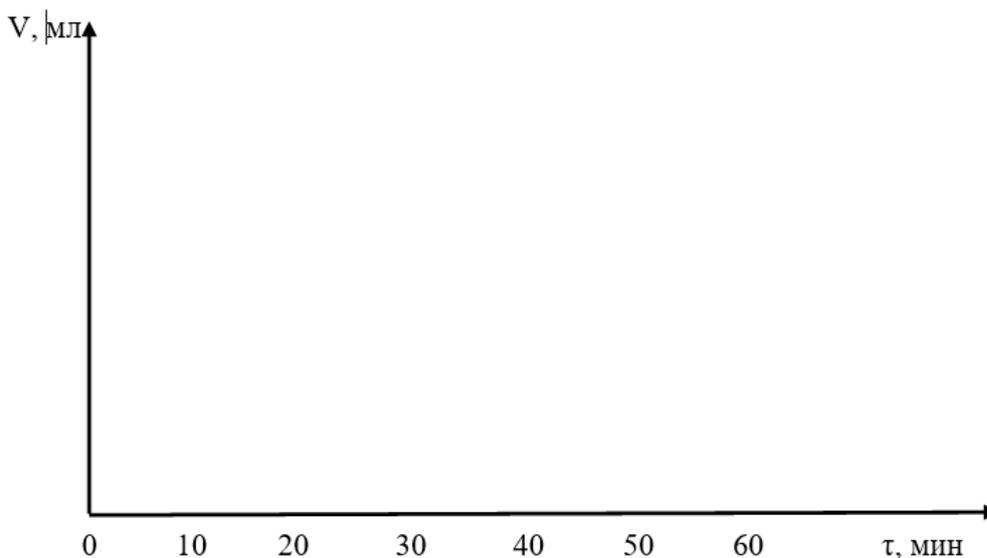
№ 2 _____

№ 3 _____

Определите скорость отстаивания суспензии. Приготовленные суспензии быстро и полно переносятся в мерные цилиндры на 25 мл. Записываются объемы суспензии. Далее проводится определение скорости отстаивания суспензии. Объем осадка определяется каждые 10 минут. При установлении факта, что объем осадка не изменяется (3 последних измерения дают одинаковый результат) измерения прекращают.

| Объем | Время | | | | | | |
|----------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 мин | 10 мин | 20 мин | 30 мин | 40 мин | 50 мин | 60 мин |
| Состав 4 | | | | | | | |
| Состав 5 | | | | | | | |

По полученным результатам строится график зависимости объема осадка от времени $V = f(\tau)$.



Рассчитываем скорость отстаивания суспензии.

$$v = \Delta V_{\text{осадка}} / \tau =$$

Сравните результаты опытов у всех подгрупп. **Вывод к лабораторной работе.**

Ситуационные задачи

1. Определите радиус частиц в водной суспензии стрептоцида до и после ультразвукового измельчения (в течение 1 мин), если скорость оседания частиц изменилась от $7,3 \cdot 10^{-8}$ м/с до $0,0333 \cdot 10^{-8}$ (вязкость дисперсной среды 0,25 Па·с, плотность стрептоцида $1,67 \text{ г/м}^3$).

2. На фармацевтическом предприятии необходимо получить 200 кг эмульсионного линимента синтомицина 10 %. Получено 189,3 кг линимента. Составьте материальный баланс. Рассчитайте выход, трату и расходный коэффициент.

Определены показатели качества линимента, которые представлены в таблице. Проведите критический анализ технологического процесса и определите возможные причины нестандартности ЛФ.

| Показатель | Нормы НД | Полученные результаты |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Однородность | Однороден | Однороден |
| Размер частиц, мкм | 50–60 | 90–100 |
| pH | 5,0–5,5 | 5,5 |
| Микробиологическая чистота | Категория 2 | Категория 2 |
| Количественное содержание синтомицина | $10,0 \pm 0,5 \%$ | 9,5 % |

Занятие 7

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ИХ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА АМПУЛИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ. ПРОИЗВОДСТВО И ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ. КОМПЛЕКСНАЯ МЕХАНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ АМПУЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация парентеральных ЛС в соответствии с ГФ РБ.
2. Стерилизация. Методы и критерии выбора применяемого метода. Биологические индикаторы стерилизации. Применяемое оборудование.
3. Растворители в инъекционных ЛС (вода для инъекций, масла растительные, одно- и многоатомные спирты, простые и сложные эфиры, диоксаны и диоксоланы, амиды, сульфоксиды).
4. Первичная упаковка для парентеральных лекарственных средств. Характеристика ампул и стекла, используемого для их изготовления. Требования. Гидролитические классы стекла. Изготовление ампул.
5. Технологические схемы производства инъекций в ампулах, используемое оборудование и принцип его работы.
6. ЛС, выпускаемые в ампулах — анализ рынка (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 85–94.
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 5–116.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 361–564.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Парентеральные ЛС (согласно ГФ РБ) — это

| Классификация | Определение |
|---------------|-------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

| Классификация | Определение |
|----------------------|--------------------|
| | |
| | |
| | |

Перечислите лекарственные формы, изготавливаемые в асептических условиях.

Стерилизация — это

Критерии выбора метода стерилизации:

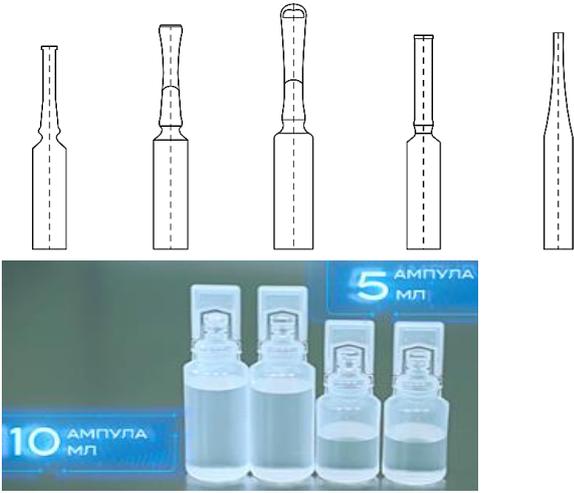
Методы контроля стерилизации.

| Метод стерилизации | Метод контроля | На чем основан |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

| Методы стерилизации | Стерилизующий агент | Режим проведения | Оборудование | Стерилизуемые объекты |
|--|----------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|
| 1. Механический | | | | |
| 2. Химический – – | | | | |
| 3. Физический – термический • • – радиационный – ультразвуковой | | | | |

Знаком () отметьте методы, приводимые в ГФ РБ.*

Первичная упаковка для инъекций и инфузий (заполняется при подготовке к занятиям 7, 8).

| Название | Рисунок | Объем | Материал, марка |
|--------------------|---|-------|-----------------|
| Ампула | <p data-bbox="359 282 951 315">Укажите типы ампул и способ наполнения</p>  | | |
| Флакон |  | | |
| Картридж (карпула) |  | | |
| Шприц |  | | |
| Полимерные пакеты |  | | |

Заполните таблицу «Объем заполнения инъекционных растворов в однодозовых упаковках» (см. Фармакопею Союза с. 328).

| Объем номинальный, мл | Объем для наполнения, мл | |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | Невязкие жидкости | Вязкие жидкости |
| 1,0 | | |
| 2,0 | | |
| 5,0 | | |
| 10,0 | | |
| 20,0 | | |
| 50,0 | | |

Технологическая схема производства инъекций в ампулах

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| с финишной стерилизацией | в асептических условиях |
|--------------------------|-------------------------|

Задача 1. При изготовлении 10 % раствора кальция глюконата для инъекций после стерилизации и охлаждения появляется белый осадок. В чем причина этого явления? Как его избежать?

Задача 2. После стерилизации автоклавированием 5 % аскорбиновой кислоты раствор потемнел. Какие нарушения были допущены в производстве этого раствора?

Задача 3. После запайки ампул методом оплавления капилляра на поверхности капилляра появились черные точки. В чем причина?

Задача 4. При производстве ЛС, содержащего растворы солей алкалоидов, выбраны ампулы, изготовленные из стекла марки НС-1. Правильно ли подобрана марка стекла? Ответ обоснуйте.

Задача 5. При проверке гидролитической устойчивости ампул, содержащих 5 мл лекарственного средства (испытание А, согласно ГФ РБ), получен объем 0,01 М раствора соляной кислоты 9,8 мл. Укажите методику определения гидролитической устойчивости ампул. Дайте заключение о том, к какому классу стекла относятся данные ампулы.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров).

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Занятие 8
ПРОИЗВОДСТВО ИНЪЕКЦИЙ ВО ФЛАКОНАХ, ПРЕДНАПОЛНЕННЫХ
ШПРИЦАХ И КАРТРИДЖАХ. ИНФУЗИИ. ТЕХНОЛОГИЯ BFS.
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.
ПРОИЗВОДСТВО ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО
И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Вопросы для самоподготовки:

1. Производство инъекций во флаконах, преднаполненных шприцах и картриджах.
2. ЛС, выпускаемые в шприцах, картриджах и флаконах, — анализ рынка (доклад с презентацией).
3. Особенности производства неводных растворов для инъекций, стерильных суспензий и эмульсий.
4. ЛС, выпускаемые в виде неводных растворов для инъекций, стерильных суспензий и эмульсий, — анализ рынка (доклад с презентацией).
5. Производство инфузий.
6. Технология BFS («Выдув – наполнение – запайка»).
7. Инфузии. ЛС, выпускаемые по технологии «Выдув – наполнение – запайка», — анализ рынка (доклад с презентацией).
8. Оценка качества парентеральных лекарственных средств.
9. Производство лиофилизированных порошков для внутреннего и парентерального применения.
10. Анализ рынка Республики Беларусь по ЛС, выпускаемым в виде лиофилизированных порошков, — доклад с презентацией.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И.И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 116–134.
3. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 539–567.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Укажите операции подготовки первичной упаковки для парентеральных ЛС, выпускаемых во флаконах, и класс чистоты помещения, в котором осуществляются данные операции.

колпачки →

пробки →

флаконы →

Какие методы стерилизации используются для:
флакона

преднаполненного шприца

картриджа

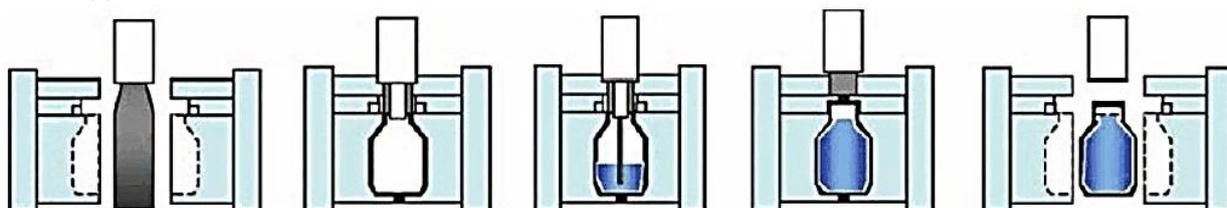
Инфузии — это

Классификация инфузий по:

| | |
|---------------------|-----------------------|
| функции в организме | способу приготовления |
|---------------------|-----------------------|

Перечислите специфические требования, предъявляемые к инфузиям.

Подпишите этапы технологии BFS.



Какие методы стерилизации используются для инфузий? Зависят ли они от материала упаковки?

Укажите отличия в маркировке инфузий от инъекций.

Укажите показатели качества парентеральных лекарственных средств, по которым проводится стандартизация.

Лиофилизация — это

Напишите, из каких операций состоит стадия «Лиофилизация».

| Операции | Показатели | | |
|----------|-----------------|----------|-------------------------|
| | температура, °С | давление | остаточная влажность, % |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Приведите группы вспомогательных веществ (и примеры), используемых при производстве лиофилизированных порошков.

Классификация лиофилизированных ЛФ
– для парентерального применения

– для перорального применения

– для наружного применения

Технологическая схема производства лиофилизированных порошков для парентерального применения.

Лабораторная работа

Испытания на извлекаемый объем парентерального лекарственного препарата

Цель работы: освоить методику определения извлекаемого объема парентерального лекарственного препарата.

Ход выполнения. Группа делится на 4 подгруппы. Каждая подгруппа получает для анализа лекарственный препарат. Если номинальный объем составляет:

- 10 мл и более, испытание проводят с одной упаковкой;
- от 3 мл до 10 мл, испытание проводят с тремя упаковками;
- 3 мл и менее, испытание проводят с пятью упаковками.

Содержимое каждой упаковки извлекают, используя сухой шприц вместимостью не более чем трехкратный измеряемый объем, имеющий иглу № 21 длиной не менее 2,5 см. Из шприца и иглы удаляют пузырьки воздуха, содержимое переливают в стандартный сухой цилиндр (градуированный на заполнение), избегая опорожнения иглы. Вместимость цилиндра должна быть достаточной, чтобы измеряемый объем составлял не менее 40 % градуированной части цилиндра.

В качестве альтернативы объем содержимого в миллилитрах можно рассчитать путем деления массы испытуемого лекарственного средства (в граммах) на плотность.

Для упаковок с номинальным объемом 2 мл и менее содержимое нескольких упаковок может быть объединено, чтобы получить объем, подходящий для измерения, при условии, что для каждой упаковки используется отдельный сухой шприц. В этом случае, измеренный объем должен быть не менее суммы номинальных объемов исследованных упаковок.

Для упаковок, содержимое которых составляет 10 мл и более, допускается переливание лекарственного средства непосредственно в цилиндр или предварительно взвешенный стакан.

Объем содержимого упаковки должен быть не менее номинального, если упаковки исследуются индивидуально.

Для анализа получено лекарственное средство _____
в первичной упаковке _____ объемом _____ мл.

| Требования ТНПА | Результаты испытаний | Заключение о соответствии |
|-----------------|----------------------|---------------------------|
| | | |

Занятие 9

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА № 1

Вопросы для самоподготовки:

1. Мягкие лекарственные средства, характеристика, классификация, достоинства, недостатки, требования.
2. Классификация мазей (по назначению, составу, консистенции, характеру и скорости воздействия на организм, применению, типу дисперсных систем). Мази, кремы, гели, пасты, припарки, линименты — их характеристика.
3. Мазевые основы, гелеобразователи и вспомогательные вещества (назначение, требования, классификация, характеристика).
4. Производство мягких лекарственных средств на фармацевтических предприятиях (технологическая и аппаратурная схемы, основные стадии). Упаковка, маркировка, хранение. Номенклатура.
5. Технологическое оборудование для производства и упаковки мазей.
6. Испытания для мягких лекарственных средств. Структурно-механические свойства мазей (реология).
7. Суппозитории (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификация). Суппозиторные основы, классификация, требования.
8. Промышленное производство суппозиторий. Методы производства. Технологические схемы. Стандартизация. Номенклатура. Перспективные направления развития.
9. Медицинские карандаши (преимущества, требования, методы получения, применяемые основы). Классификация медицинских карандашей (по способу получения и по типу основы; по способу применения).
10. Пластыри (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификации: по медицинскому назначению и глубины терапевтического воздействия, агрегатному состоянию, приготовлению, степени дисперсности массы, составу).
11. Пластыри каучуковые (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификация, составы). Технологическая схема производства. Номенклатура. Стандартизация.
12. Жидкие пластыри (достоинства, недостатки, особенности, назначение, классификация, составы). Технологическая схема производства. Номенклатура.
13. Горчичники (характеристика, составы, технология производства). Номенклатура.
14. Жидкие лекарственные средства (характеристика, классификация).
15. Вода (определение по ГФ, применение на производстве). Документы, регламентирующие производство и хранение воды. Категории воды, согласно Фармакопее. Получение воды (технологические схемы). Контроль качества воды (по Фармакопее).
16. Стадии подготовки воды и применяемое оборудование (фильтрация, микрофильтрация, ультрафильтрация, дистилляция, ионный обмен, электродеионизация, обратный осмос).
17. Хранение воды (параметры, определяющие условия хранения и распределения, используемое оборудование).
18. Определения: чистая зона, классификация чистых зон по загрязнению воздуха частицами, пределы допустимого микробиологического загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии.
19. Подготовка помещений, воздуха и персонала, требования.
20. Фармацевтические растворы, характеристика, классификация растворов в зависимости от природы растворителя, концентрации и способа получения (химическим взаимодействием или растворением): растворы водные, спиртовые, масляные, глицериновые жидкости. Требования, предъявляемые к фармацевтическим растворам.
21. Производство растворов для внутреннего и наружного применения на фармацевтических предприятиях. Технологическая и аппаратурная схемы производства.

22. Стадии растворения. Факторы, влияющие на процесс растворения: измельчение, изменение температуры, перемешивание.
23. Стандартизация и хранение фармацевтические растворов. Номенклатура и перспективы ее расширения.
24. Суспензии и эмульсии. Способы получения на фармацевтических предприятиях. Технологическая схема промышленного производства эмульсий и суспензий. Технология получения «сухих» суспензий. Упаковка, маркировка, хранение эмульсий и суспензий. Стандартизация. Современный ассортимент эмульсий и суспензий.
25. Характеристика оборудования для промышленного производства суспензий и эмульсий: роторно-пульсационный аппарат, коллоидные мельницы, диспергаторы, гомогенизаторы.
26. Классификация парентеральных ЛС в соответствии с Фармакопеей.
27. Организация производства парентеральных ЛС.
28. Первичная упаковка для стерильных лекарственных средств. Характеристика ампул и стекла, используемого для их изготовления. Требования. Гидролитические классы стекла.
29. Технологические схемы производства инъекций в ампулах. Оценка качества парентеральных лекарственных средств.
30. Стерилизация. Методы и критерии выбора применяемого метода. Методы контроля стерилизации. Биологические индикаторы стерилизации.
31. Промышленная технология растворов для инъекций во флаконах. Номенклатура.
32. Промышленная технология растворов для инъекций в преднаполненных шприцах. Номенклатура.
33. Промышленная технология растворов для инъекций в картриджах. Номенклатура.
34. Производство инфузий. Номенклатура.
35. Производство стерильных суспензий и эмульсий. Номенклатура.
36. Асептическое производство.
37. Технология «Выдув – наполнение – запайка». Номенклатура ЛС.
38. Производство лиофилизированных порошков. Номенклатура.
39. Оборудование, используемое в производстве мягких и жидких ЛФ.
40. Решение задач.

Занятие 10
ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ
КАПИЛЛЯРНО-ПОРИСТОГО СЫРЬЯ С КЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРОЙ.
ХАРАКТЕРИСТИКА ГАЛЕНОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Вопросы для самоподготовки:

1. Экстрагирование растительного, животного, микробиологического сырья и культуры тканей в системе «твердое тело – жидкость».
2. Технологическая характеристика фаз: содержание в сырье действующих, экстрактивных веществ и влаги; доброкачественность сырья, скорость и величина набухания сырья, поглощаемость сырьем экстрагента, плотность, объемная масса и насыпная масса сырья, пористость и порозность сырья, измельченность сырья, поверхность частиц сырья, коэффициент вымывания, внутренней диффузии, набухания и поглощения.
3. Характеристика экстрагентов. Требования, предъявляемые к экстрагентам: растворяющая способность, селективность, полярность, вязкость, поверхностное натяжение, реакция среды. Классификация и современный ассортимент экстрагентов: вода, этиловый спирт, хлороформ, эфир, ацетон и др. Использование сжиженных газов в производстве экстракционных лекарственных средств.
4. Закономерности экстрагирования капиллярно-пористого сырья с клеточной структурой, стадии экстрагирования. Потери на диффузию. Факторы, влияющие на уменьшение потерь на диффузию.
5. Способы экстрагирования животного и растительного сырья.
6. Аппаратура для экстрагирования животного и растительного сырья.
7. Пути интенсификации процесса экстрагирования.
8. Характеристика суммарных (нативных) или галеновых и суммарных очищенных (новогаленовых) лекарственных средств. Лекарственные средства из индивидуальных веществ, выделяемых из растений и комплексных.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 94–104.
3. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И.И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 184–217.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 433–505.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Экстрагирование в системе «твердое тело – жидкость» — это

Укажите, что является движущей силой процесса экстрагирования.

Укажите, что такое галеновые, новогаленовые и индивидуальные препараты. Какую очистку они проходят?

Заполните таблицу.

| | Молекулярная диффузия | Конвективная диффузия |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Определение | | |
| Чем характеризуется | | |
| От чего и как зависит скорость | | |

От чего зависит выбор метода экстрагирования?

Заполните таблицу.

| Стадии экстрагирования | Что происходит на данной стадии | Как ускорить процесс | Вид массопереноса на данной стадии | Коэффициент, характеризующий массоперенос на данной стадии |
|-------------------------------|--|-----------------------------|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Какие технологические факторы и как влияют на процесс экстрагирования?

| Факторы | Как влияют на процесс экстрагирования |
|----------------|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Потери на диффузии — это

Укажите формулу и пути снижения данных потерь.

Экстрагент — это

Требования к экстрагенту:

Приведите примеры экстрагентов применяемые для экстрагирования полярных веществ:

малополярных веществ:

неполярных веществ:

Укажите, какие из изученных методов экстрагирования относятся к:

| статическим | динамическим |
|-------------|--------------|
| | |

Укажите, чем отличаются друг от друга указанные методы.

| Методы | Чем отличаются |
|----------------------------|----------------|
| Мацерация от ремацерации | |
| Мацерация от перколяции | |
| Перколяция от реперколяции | |

Укажите стадии перколяции и время, требуемое для их проведения.

Укажите варианты метода реперколяции.

| Вариант | Отличительная характеристика |
|---------|------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Приведите сущность и способы противоточного экстрагирования.

Задача 1. Рассчитайте скорость перколяции в каплях в минуту, если диаметр промышленного перколятора равен 50 см, высота слоя загруженного сырья 90 см, а в 1 мл перколята содержится 40 капель.

Задача 2. Сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта 1 : 1 из 100 г сырья, если рассчитанная скорость перколяции равна 0,08 мл/мин?

Задача 3. Составьте схему получения жидкого экстракта 1 : 1 из 5 кг растительного материала способом реперколяции с законченным и незаконченным циклом в 4 перколяторах.

Задача 4. Как получить 180 л жидкого экстракта валерианы 1 : 2 реперколяцией с делением сырья на неравные части 5 : 3 : 2?

Лабораторная работа Определение коэффициента набухания

Цель работы: научиться определять коэффициент набухания лекарственного растительного сырья.

Ход работы:

1. Группа делится на 4 подгруппы. Получает задание на приготовление настойки из сырья, указанного преподавателем. Приготовление настойки выполняется на занятии 11. На занятии 10 необходимо определить коэффициент набухания для данного сырья.

Определение коэффициента набухания проводится по ГФ РБ ст.2.8.4.

Коэффициент набухания — это

Методика выполнения.

Полученные результаты заносятся в таблицу. Коэффициент набухания рассчитывается по формуле $K = V_k / V_0$.

| № опыта | 1 | 2 | 3 | Среднее значение |
|--|---|---|---|------------------|
| Масса сухого образца до набухания, г | | | | |
| Объем, занимаемый сухим образцом до набухания V_0 , мл | | | | |
| Объем свободного экстрагента, мл | | | | |
| Объем, занимаемый набухшим образцом вместе с прилипшей слизью V_k , мл | | | | |
| Коэффициент набухания | | | | |

Занятие 11

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО НАСТОЕК. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Настойки, характеристика, классификация. Способы получения вытяжки.
2. Технологическая схема производства настоек.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств* : учеб. : в 2 т. / И.И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 219–224.
3. *Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства* : учеб. : в 2 ч. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 508–513.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Для выполнения лабораторной работы по литературным данным найти следующую информацию по изготавливаемой настойке:

Настойка _____

Сырье _____

Оптимальная степень измельчения сырья, мм _____

Экстрагент, % _____

Соотношение «сырье : настойка» _____

Основные действующие вещества _____

Фармакологическое действие _____

Описание _____

Плотность, г/см³ _____

Сухой остаток, не менее...% _____

Коэффициент набухания (из лабораторной работы занятия 10) _____

Задача 1. Рассчитайте необходимое количество сырья и экстрагента для получения 100 мл настойки валерианы.

Задача 2. Рассчитайте необходимое количество сырья и экстрагента для получения 150 мл настойки белладонны.

Лабораторная работа Приготовление настойки

Цель работы: научиться рассчитывать количество сырья и экстрагента, приобрести навыки получения настойки методом мацерации.

Сущность работы.

Настойки — это жидкие спиртовые, водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Представляют собой прозрачные окрашенные жидкости, обладающие вкусом и запахом растений, из которых их готовят.

Сырьем, главным образом, служит высушенный растительный материал, а в некоторых случаях — свежее растительное сырье (алкоголаты чеснока, ландыша), как надземная, так и подземная части.

В качестве *экстрагента* используются спиртоводные растворы различной концентрации — от 40 % до 95 %.

Для настоек принято *массообъемное соотношение между сырьем и готовым продуктом*:

– из 1 части по массе *не сильнодействующего растительного сырья* получают 5 объемных частей готового продукта (масса : объем = 1 : 5);

– из одной части *сильнодействующего* – 10 объемных частей (1 : 10).

В отдельных случаях настойки готовят 1 : 10 из сырья, не содержащего сильнодействующие вещества (настойка арники, боярышника, календулы), и в других соотношениях (настойка мяты 1 : 20).

Настойки делят на простые, приготовленные из одного вида сырья, и сложные — приготовленные из различных видов сырья, иногда с добавлением лекарственных веществ.

Технологические стадии получения настойки.

Измельчение сырья (измельчение до нужной степени, взвешивание) осуществляется до требуемого размера частиц на различных мельницах, траворезках, корнерезках. Так как действующие вещества в мякоти и прожилках листьев, стеблях и других органах растения распределены неравномерно, то необходимо измельчить навеску полностью. Измельченную массу сырья подвергают просеиванию через сито 0,2 (или 0,18) для удаления пыли. Потом в экстракторы загружают измельченную массу сырья, состоящую из частиц различных размеров.

Приготовление экстрагента: готовят экстрагент, состоящей из смеси спирта и воды.

Концентрация спирта зависит от природы действующих веществ, содержащихся в растительном сырье:

– если в составе сырья содержатся дубильные вещества или соли алкалоидов, в качестве экстрагента обычно используют 40 % этиловый спирт;

– при наличии в сырье гликозидов используют 70 % этиловый спирт. Вместе с гликозидами в сырье содержатся ферменты, способные катализировать гидролиз гликозидов. Ферменты не растворимы в спирте, 70 % спирт позволяет их изолировать.

Количество экстрагента, необходимое для получения заданного объема настойки, рассчитывают по формуле:

$$V_{\text{экстр}} = V_{\text{наст}} + m_{\text{с}} K_{\text{сп}},$$

где $V_{\text{экстр}}$ — требуемое количество экстрагента, мл; $V_{\text{наст}}$ — заданное количество настойки, мл; $m_{\text{с}}$ — количество исходного сырья, г; $K_{\text{сп}}$ — коэффициент спиртопоглощения.

Таблица

Коэффициенты поглощения лекарственного растительного сырья

| Наименование сырья | $K_{\text{сп}} = K_{\text{п}}$ |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Боярышник (плоды) | 1,2 |
| Валериана (корневища с корнями) | 1,9 |
| Зверобой (трава) | 2,5 |
| Календула (цветки) | 3,0 |
| Эвкалипт (листья) | 1,5 |
| Пустырник (трава) | 3,4 |
| Мята | 2,4 |
| Шалфей | 3,3 |
| Полынь | 2,1 |

В учебных целях, при отсутствии необходимой информации, можно использовать усредненные значения $K_{\text{сп}}$: для травы, листьев — 2–3; для коры, корней, корневищ — 1,5.

Экстрагирование. Для получения настоек рекомендует использовать различные способы экстрагирования: мацерация, дробная мацерация, мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента, вихревой экстракцией, перколяции. В нашей работе будет использован метод мацерации.

Мацерация — настаивание в мацерационном баке сырья с экстрагентом при комнатной температуре в течение 7 суток с периодическим перемешиванием. Метод малоэффективен, так как извлечение экстрактивных веществ идет за счет молекулярной диффузии.

Основные технологические факторы, влияющие на процесс экстрагирования:

1. *Степень измельчения сырья.* Оптимальным считается размер частиц от 0,5 до 2,0 мм.
2. *Разность концентраций* в сырье и экстрагенте
3. *Время экстрагирования.* В первые 3 часа извлекается 85 % экстрактивных веществ; чрезмерная продолжительность извлечения приводит к загрязнению вытяжек сопутствующими веществами.

4. *Вязкость экстрагента.* Менее вязкие растворы обладают большей диффузионной способностью.

5. *Температура.* Повышение температуры ускоряет процесс экстрагирования, но подогрев используют только для водных извлечений. Спиртовая и тем более эфирная экстракция проводится при комнатной температуре, поскольку с ее повышением увеличивается потеря экстрагента, следовательно, вредность и опасность работы с ними. Повышение температуры целесообразно при экстрагировании из корней, коры, кожистых листьев. Горячая вода в этом случае способствует улучшению отделения тканей и разрыву клеточных стенок, ускоряя тем самым течение диффузионного процесса.

Очистка извлечения. Полученные извлечения оставляют для отстаивания в холодильнике при температуре 8–10 °С до следующего занятия. После отстаивания извлечение фильтруют и проводят оценку качества.

Стандартизация проводится по показателям, указанным в ГФ.

Фасовка, упаковка, маркировка. Осуществляется согласно НД для заводов и фармацевтических предприятий.

Хранение настоек. Настойки хранят в хорошо закрытых бутылках, в защищенном от света месте, при температуре 15 °С. С течением времени осадки могут появиться и при соблюдении правил хранения — настойки «стареют».

Рекуперация экстрагента из отработанного сырья (шрота) — завершающая стадия. Отработанное растительное сырье удерживает значительное количество экстрагента — до 150 % без отжима и до 50 % после отжима. Чтобы избежать потерь экстрагента и сделать производство более рентабельным, этанол необходимо *рекуперировать*, т. е. вернуть в производство.

Только воду не рекуперировывают из шрота, остальные экстрагенты — спирт, эфир, хлороформ, дифлорэтан, бензин, петролейный эфир — изымают из материала и повторно используют в производстве, что предусмотрено расходными нормами.

На фармацевтических заводах используют 2 метода рекуперации:

1) метод вымывания водой;

2) метод перегонки с водяным паром — через сырье пропускается острый водяной пар, который увлекает пары спирта. После конденсации получается дистиллят, содержащий воду, спирт и другие летучие включения. После доведения до требуемой концентрации отгон тоже используется для получения одноименной настойки или экстракта. Если же такой спирт ректифицировать, то он может использоваться для получения любого препарата.

Реагенты, посуда, аппаратура: сырье (мяты, боярышника, календулы, валерианы, пустырника, пиона и др.), спирт 96 %, вода очищенная, воронка, мерные цилиндры, стакан, шпатель, ареометр или спиртометр, термометр, весы, тара для упаковки настойки (флаконы темного стекла с пластмассовой пробкой и навинчивающимися колпачками, этикетками).

Ход работы:

1. Группа делится на 4 подгруппы и по указанию преподавателя готовит одну из настоек, приведенных в таблице 1.

Рассчитайте количество сырья и экстрагента, необходимое для приготовления 50 мл настойки методом мацерации с учетом расходного коэффициента (1,030) и коэффициента спиртопоглощения.

2. Приготовьте экстрагент требуемой концентрации из крепкого (исходного) этанола и проверьте его концентрацию.

✓ Измерьте концентрацию или плотность исходного раствора спирта:

✓ Измерьте температуру в помещении

✓ Рассчитайте количество этанола и воды с учетом явления контракции и температуры:

Рассчитанное количество этанола (в миллилитрах) помещают в мерный цилиндр, разбавляют водой до получения нужного объема экстрагента (температура 20 °С).

✓ Контроль

Определите концентрацию экстрагента спиртомером или ареометром. Точность разведения этанола $\pm 0,5$ %. Запишите полученный результат.

Методика определения:

Плотность. Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до $\pm 0,01$ г/см³ с помощью ареометра. Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не должен касаться стенок и дна цилиндра. Через 3–4 мин после погружения ареометра производят отсчет по делению шкалы ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (глаз должен быть на уровне мениска). В случае определения плотности темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску.

3. Подготовка растительного сырья. Измельчают, просеивают и отвешивают рассчитанное количество стандартного растительного сырья.

Размер частиц сырья —

m (сырья) =

4. Экстракция сырья. Подготовленное сырье помещается в мацератор и заливается рассчитанным количеством экстрагента. Сосуд герметически закрывается крышкой. Настаивают при температуре 15–20 °С в течение 7 суток, периодически перемешивают.

Составьте технологическую схему получения настойки.

Занятие 12

РЕКУПЕРАЦИЯ И РЕКТИФИКАЦИЯ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Очистка настоек от балластных веществ.
2. Рекуперация спирта из отработанного сырья. Ректификация. Используемое оборудование.
3. Упаковка, маркировка, хранение настоек.
4. Частная технология производства настоек. Производство сложных настоек.
5. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент настоек (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 106–110.
3. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 222–224.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 505–508.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Лабораторная работа Очистка настойки. Рекуперация. Ректификация

Цель работы: научиться проводить очистку настойки, рекуперацию и ректификацию.

Выполнение работы:

1. Полученное извлечение сливают в стакан через марлевый фильтр, сырье отжимают. Отжатое сырье промывают небольшим количеством чистого экстрагента и вновь сырье отжимают.

Отжатые вытяжки объединяют с основным извлечением и, если требуется, доводят чистым экстрагентом до нужного объема.

Настойку переносят во флакон темного стекла с пробкой и оставляют на очистку методом отстаивания (7 суток при температуре не выше 8 °С).

2. **Рекуперация** этанола из отработанного сырья.

а) При рекуперации этанола вытеснением водой на отработанное сырье в том же экстракторе подают трех-, пятикратное количество воды по отношению к массе сырья. После настаивания в течение 2 ч рекуперат медленно сливают. При этом этанол вытесняется водой из кусочков сырья.

Полученный рекуперат будет содержать 5–12 % этанола, его цвет и запах будет соответствовать исходному сырью. Вместе с этанолом в рекуперате будут присутствовать все растворимые компоненты извлечения, поэтому рекуперат после укрепления можно использовать как экстрагент для того же вида сырья.

б) Проведите **рекуперацию** (простую перегонку) на роторном испарителе ИКА RV 3 есо (под контролем преподавателя).

Слейте отгон из приемной колбы (9) в мерный стакан и определите концентрацию и объем полученного спирта.

C =

V =

Определите количество безводного спирта.

Правила работы на приборе.

Заполните испарительную колбу (1). *Испарительную колбу не следует заполнять более чем на половину ее объема.*

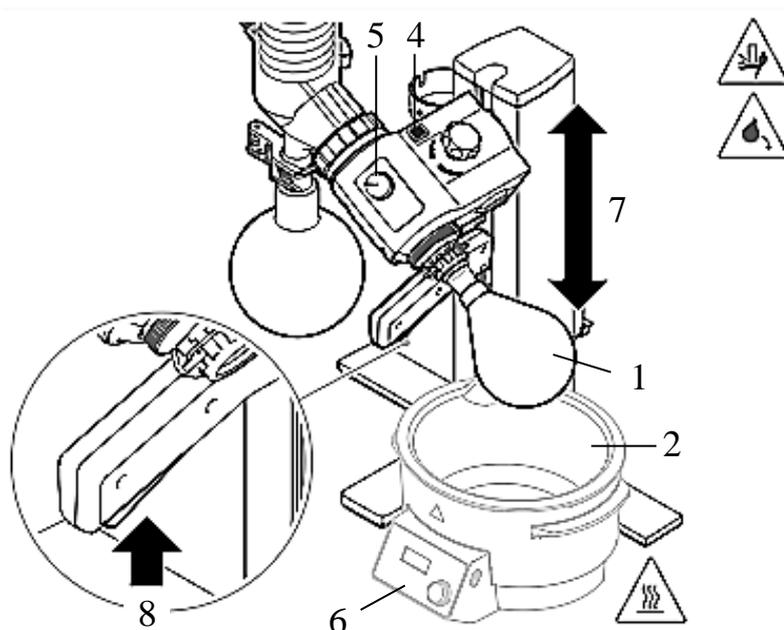
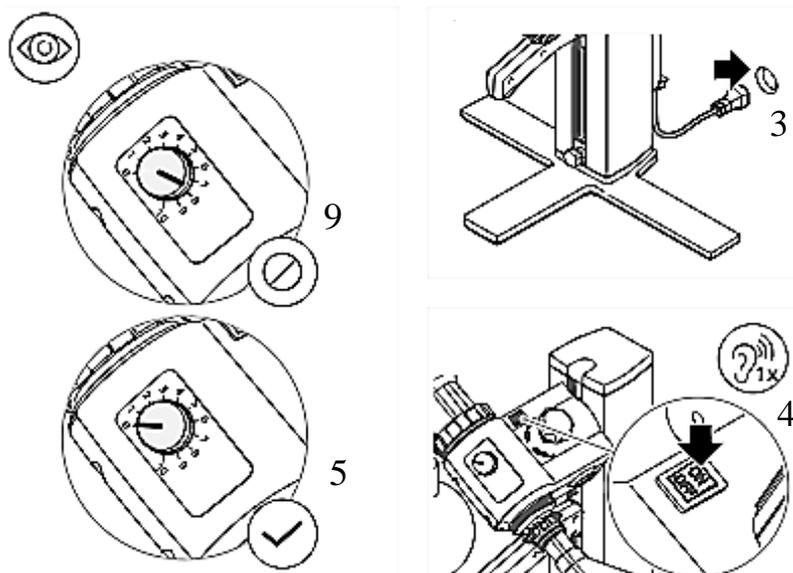
Заполните лабораторную нагревательную баню (2) водой очищенной.

Вставьте сетевые штекеры в розетку (3). *Внимание:* При включении сетевого выключателя (4) убедитесь в том, что ручка регулировки скорости вращения установлена в положение «0» (5). В противном случае прозвучит предупреждающий сигнал.

Настройте лабораторную нагревательную баню (On / выставьте температуру на 60 °С) (6).

Переместите подъемник в нижнее положение (7) и проверьте положение нагревательной бани относительно положения испарительной колбы: испарительная колба должна быть окружена водой на $\frac{2}{3}$ своего объема.

Для регулировки высоты привода возьмитесь за ручку регулировки высоты (8) и удерживайте кнопку фиксатора. Подъемник разблокируется, и привод можно перемещать вверх и вниз. Отпустите кнопку фиксатора; подъемник блокируется на установленной высоте.



Включите кран с водой, подведенной к обратному холодильнику.

Включите привод вращения и медленно увеличьте скорость. Настройте скорость вращения с помощью ручки регулировки скорости (5). Шкала от 1 до 10 (9) соответствует скорости вращения от 20 до 300 об./мин при номинальной нагрузке. Внимание: Избегайте создания волн (ориентировочное значение скорости 4).

При достижении температуры водяной бани необходимого значения включите вакуумный насос: подключите шланг от обратного холодильника к вакуумному насосу (следите за соединением по манометру), потом справа на насосе включите кнопку «ВКЛ». Затем с помощью ручки регулировки вакуума медленно создавайте вакуум около 200 mbar. Следите за данным значением.

По окончании процесса перегонки выключите прибор в следующей последовательности:

- сбросить вакуум — с помощью ручки регулировки вакуума либо отсоединением шланга от насоса;
- выключить насос из розетки;
- выключить привод вращения и поднять испарительную колбу в исходное положение;
- выключить водяную баню и обратный холодильник.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров).

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Занятие 13

ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКИХ, ГУСТЫХ, СУХИХ И МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПОЛУЧЕННЫХ НАСТОЕК. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Экстракты, классификация по консистенции и применяемому экстрагенту.
2. Жидкие экстракты, характеристика. Технологическая схема производства. Способы получения вытяжек. Очистка вытяжек от балластных веществ. Испытания для жидких экстрактов. Упаковка, маркировка, хранение и номенклатура.
3. Густые и сухие экстракты, характеристика, классификация. Технологическая схема производства. Способы получения извлечений. Очистка водных и спиртовых вытяжек от балластных веществ. Выпаривание и сушка экстрактов. Испытания. Номенклатура. Упаковка, маркировка, хранение густых и сухих экстрактов.
4. Экстракты-концентраты. Технологические схемы производства. Номенклатура. Испытания. Упаковка, маркировка, хранение.
5. Масляные экстракты (характеристика и способ получения). Испытания. Упаковка, маркировка, хранение.
6. Лекарственные средства из свежего растительного сырья: соки, настойки и экстракты. Особенности их производства. Испытания. Номенклатура (доклад с презентацией).
7. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент экстрактов (доклад с презентацией).
8. Испытания для настоек: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение. Определение концентрации спирта в настойках.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 224–231.
3. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 513–538.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Экстракт — это

Укажите классификации экстрактов по:

| консистенции | применяемому экстрагенту | соотношение |
|--------------|--------------------------|-------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Жидкие экстракты — это

Густые экстракты — это

Сухие экстракты — это

Стандартизированные экстракты — это

Экстрагент —

Приведите блок-схему технологических стадий производства жидких, густых и сухих экстрактов, показав какие стадии у них общие и в чем отличие.

жидкие

густые

сухие

Укажите методы экстрагирования, используемые для получения экстрактов.

жидких

густых

сухих

Перечислите способы очистки водных и спиртовых извлечений при производстве экстрактов.

густых

сухих

Задача 1. Составьте рабочую пропись для получения 20 г густого экстракта с влажностью 25 % из корня солодки, содержащего 27 % экстрактивных веществ, извлекаемых 0,25 % раствором аммиака. По прописи на 100 г корня необходимо 800 г экстрагента.

Задача 2. Получено 20 г густого экстракта с содержанием влаги 30 %. Определите, до какой массы следует упаривать экстракт солодки, чтобы довести его до влажности 25 %.

Задача 3. Получено 20 г густого экстракта с содержанием влаги 16 %. Как довести экстракт до стандартной влажности 25 %?

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров).

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Лабораторная работа Стандартизация настойки

Цель работы: научиться проводить стандартизацию настойки.

Ход работы:

1. После **очистки** настойки методом отстаивания в течение 7 суток (при температуре не выше 8 °С) настойка фильтруется. Контроль — настойка должна быть прозрачной.

2. **Стандартизация** настойки.

Проводят контроль качества полученной настойки и заполняют таблицу. Значения должны соответствовать пределам, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации.

| Наименование показателей | Методика определения | Требование НД | Результаты |
|---|--------------------------------|---------------|------------|
| Описание | | | |
| Плотность (г/см ³) | | | |
| Сухой остаток (не менее ... %) | Гравиметрический метод анализа | | |
| Содержание: – этанола – метанола и 2-пропанола – тяжелых металлов | | | |
| Количественное определение действующих или экстрактивных веществ | | | |

Методика определения.

Сухой остаток. 5,0 мл настойки помещают в предварительно высушенную при температуре 100–105 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 5 см. Взвешивают с точностью до 0,0001 г, выпаривают на водяной бане досуха. Сушат в сушильном шкафу в течение 2 ч при температуре (102,5 ± 2,5) °С. Охлаждают в эксикаторе (над безводным силикагелем, кальция хлоридом безводным или другим подходящим осушителем) в течение 30 мин и взвешивают. Результат выражают в процентах.

m (пустой фарфоровой чашки) =

m (чашки с настойкой до сушки) =

m (чашки с настойкой после сушки) =

m (сухого остатка) =

% (сухого остатка) =

3. Упаковка и маркировка.

На флакон с настойкой наклеивают подготовленную этикетку с указанием:

-
-
-
-
-

4. Для изготовленной настойки составьте краткую инструкцию к ЛС, указав следующие пункты:

- Торговое название _____
- МНН _____
- Описание _____

- Состав _____

- Форма выпуска _____
- Условия хранения _____

- Срок годности _____
- Упаковка _____

- Код АТХ _____

Занятие 14

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО СИРОПОВ, ЭФИРНЫХ МАСЕЛ И АРОМАТНЫХ ВОД. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Сиропы, характеристика, классификация: вкусовые и лекарственные.
2. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных сиропов. Порошки и гранулы для приготовления сиропов, испытания для них.
3. Технологическая и аппаратурная схемы производства сиропов на фармацевтических предприятиях.
4. Оценка качества сиропов. Упаковка, маркировка, хранение сиропов. Номенклатура (доклад с презентацией).
5. Эфирные масла, характеристика. Производство эфирных масел.
6. Общие испытания на эфирные масла: относительная плотность, коэффициент преломления, оптическое вращение, жирные масла и минеральные масла в эфирных маслах. Дополнительные испытания для эфирных масел: температура затвердевания; кислотное число; перекисное число; посторонние эфиры; остаток после выпаривания; вода; растворимость в спирте.
7. Ароматные воды, характеристика, классификация. Технологическая схема производства ароматных вод-растворов и перегнанных ароматных вод. Оценка качества ароматных вод.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 105.
3. *Фармацевтическая* технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 313–316, 243–245.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 627–648, 424–433.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Сироп (по ГФ РБ) — это

Укажите:

– Оптимальную концентрацию сахара _____

– Что произойдет, если концентрация сахара будет

> 66 % — _____

< 60 % — _____

Укажите, какие используются заменители сахара:

Укажите вспомогательные вещества (ВВ), вводимые в состав сиропа.

| Группа ВВ | Назначение | Пример |
|-----------|------------|--------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Как необходимо провести корректировку состава сиропа, если он содержит:

| Содержит | Что необходимо добавить |
|---|-------------------------|
| Сухие экстракты (ревеня, алтейного корня) | |
| Водорастворимые фармацевтические субстанции | |
| Настойки или препараты, содержащие концентрированный этанол | |
| Густые экстракты, содержащие до 20–25 % влаги | |

Лабораторная работа Приготовление простого сахарного сиропа

Цель работы: научиться теоретически обосновать технологический процесс, рассчитывать количество исходных ингредиентов и готовить вкусовые сиропы, оценивать их качество в соответствии с требованиями нормирующей документации (ГФ).

Реагенты, посуда, аппаратура: вода очищенная, сахароза, термостойкий стакан, выпарительные чашки, воронки, стеклянные палочки, шпатели, флаконы с пробками, марля, ножницы, электрические плитки, рН-метр, рефрактометр, ареометр.

Сироп готовится растворением с применением нагревания. Представляет собой прозрачную бесцветную или слабо-желтую густоватую жидкость сладкого вкуса, без запаха. Плотность 1,301–1,313. Показатель преломления 1,451–1,454. рН раствора нейтральная.

Ход работы.

1. Группа проводит расчеты количества исходных ингредиентов, необходимых для приготовления 50–100 г сиропа (по указанию преподавателя) с оптимальной концентрацией 60–64 % (процент по массе). Составляют рабочую пропись.

2. Приготовление сахарного сиропа.

В стакан из термически устойчивого стекла добавляют рассчитанное количество воды очищенной и сахарозы. Воду очищенную и сахарозу дозируют по массе. Тщательно перемешивают. Нагревают на плитке при постоянном перемешивании до кипения. Образующуюся на поверхности пену удаляют. Время кипения — не более 3–5 мин во избежание карамелизации сахара. Горячий сироп процеживают через фильтрующий материал в сухой взвешенный флакон. При необходимости доводят массу сиропа кипяченой водой очищенной.

3. Проведите стандартизацию приготовленного сиропа по показателям.

| Показатель | Требования НД | Результаты анализа |
|------------------------|---------------|--------------------|
| Описание | | |
| рН | | |
| Показатель преломления | | |
| Плотность | | |
| ω , % | | |

Перечислите, по каким еще показателям проводится контроль качества сиропа.

4. Составьте материальный баланс. Рассчитайте выход, трату и расходный коэффициент.

5. Перечислите применение простого сахарного сиропа в промышленном производстве ЛС.

6. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров):

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

7. Составьте технологическую схему получения сиропов.

| | |
|---------------------------|---|
| Простого сахарного сиропа | Лекарственного сиропа из растительного экстракта |
|---------------------------|---|

Эфирные масла — это

Перечислите методы получения эфирного масла:

Объясните, в каком случае эфирные масла называются цветочными помадами.

Заполните таблицу по применению масел.

| Масла | Сырье | В состав каких ЛФ может входить, примеры ЛС | Цель применения |
|--------------|--------------|--|------------------------|
| Тимьяновое | | | |
| Лимонное | | | |
| Неролиевое | | | |
| Лавандовое | | | |
| Мятное | | | |
| Эвкалиптовое | | | |
| Анисовое | | | |
| Пихтовое | | | |

Ароматные воды — это

Укажите особенности получения ароматных вод следующими способами.

| Способ получения | Описание |
|-------------------------|-----------------|
| | |
| | |

Укажите применение:

| ароматных вод | эфирного масла |
|---------------|----------------|
| | |

Составьте технологические схемы получения:

| ароматных вод | эфирного масла |
|---------------|----------------|
|---------------|----------------|

Занятие 15

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ, НОВОГАЛЕНОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Вопросы для самоподготовки:

1. Биогенные стимуляторы, их химическая структура, свойства и условия продуцирования. Лекарственные средства из растительного и животного сырья, получение и стандартизация. Упаковка, маркировка, хранение (доклады с презентацией).
2. Новогаленовые (максимально очищенные) лекарственные средства. Способы получения первичной вытяжки при производстве новогаленовых лекарственных средств, характеристика применяемых экстрагентов.
3. Технологическая схема производства новогаленовых лекарственных средств.
4. Способы максимальной очистки извлечений от балластных и сопутствующих веществ.
5. Частная технология новогаленовых лекарственных средств. Производство адонизида (доклад с презентацией).
6. Классификация и технология производства лекарственных средств из индивидуальных веществ лекарственного растительного сырья.
7. Испытания, упаковка, маркировка, хранение новогаленовых лекарственных средств.
8. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент новогаленовых лекарственных средств (доклад с презентацией).
9. Лекарственные средства из животного сырья, характеристика. Классификации.
10. Технологическая схема производства лекарственных средств из высушенных и обезжиренных органов животных.
11. Гормональные лекарственные средства из щитовидной железы (тиреоидин), гипофиза (адренкортикотропный гормон — АКТГ), поджелудочной железы (инсулин) (3 доклада с презентацией).
12. Лекарственные средства ферментов (доклад с презентацией).
13. Испытания, упаковка, маркировка, хранение лекарственных средств из животного сырья.
14. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент лекарственных средств из животного сырья (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. С. 245–272, 234–243.
3. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 12–58.
4. *Чуешов, В. И.* Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 554–627, 658–688.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Новогаленовые препаратов — это

Препараты индивидуальных веществ — это

Органопрепараты — это

Биогенные стимуляторы — это

Условия образования биогенных стимуляторов:

Классификация органопрепаратов и новогаленовых препаратов.

| Признак, заложенный в основу классифи- кации | Группа препаратов | Наименования препаратов (примеры) |
|---|--|--|
| Класс активных соединений | Гормоны | |
| | Ферменты | |
| | Пептиды | |
| | Комплексные (неспеци- фического действия) | |
| | Биогенные стимуляторы | |
| | Препараты индивидуаль- ных веществ | |

| Признак, заложенный в основу классификации | Группа препаратов | Наименования препаратов (примеры) |
|---|--|--|
| Источник получения | Гипофиз | |
| | Поджелудочная железа | |
| | Глаза | |
| | Плацента человека | |
| | Панты | |
| | Пиявки | |
| | Яды змей | |
| | Продукты жизнедеятельности пчел | |
| Технология | Высушенные, обезжиренные и измельченные железы и ткани | |
| | Гидролизаты | |
| | Экстракционные препараты | |
| | Инъекционные препараты максимально очищенных экстрактов и индивидуальных веществ | |
| | Максимально очищенные экстракционные препараты | |
| | Полученные биотехнологическим путем | |

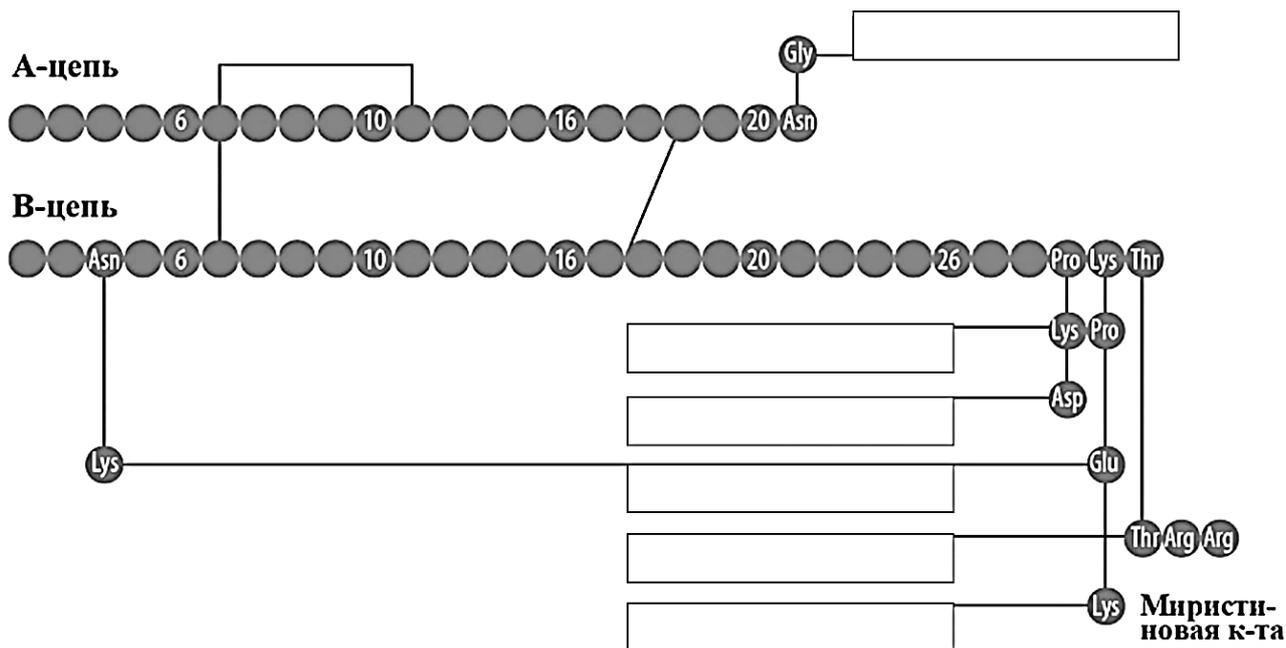
Заполните таблицу.

| Метод очистки новогалаеновых препаратов | Суть метода | Достоинства | Недостатки |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| Жидкостная экстракция | | | |
| Диализ (электродиализ) | | | |
| Сорбция | | | |
| Фракционное осаждение | | | |

Заполните таблицу.

| Препараты инсулина | Примеры ЛС | Продолжительность действия | Особенности технологии получения |
|---|-------------------|---------------------------------------|---|
| Инсулины ультракороткого действия | | | |
| Инсулины короткого действия | | | |
| Инсулины средней продолжительности действия | | | |
| Инсулины длительного действия | | | |
| Инсулины комбинированного действия | | | |

Восстановите структуру инсулиновых аналогов.



Проведите анализ реестра ЛС Республики Беларусь и приведите примеры фармацевтических субстанций органопрепаратов, синтезируемых белорусскими предприятиями.

| Фармацевтическая субстанция | Производитель |
|-----------------------------|---------------|
| | |

Задача 1. Рассчитайте количество травы горичвета весеннего, биологическая активность которого 66 ЛЕД в 1 г, необходимое для приготовления 100 мл адонизида.

Задача 2. Рассчитайте количество листьев наперстянки шерстистой, биологическая активность которой 60 ЛЕД в 1 г, необходимое для приготовления 100 мл лантозида.

Задача 3. Рассчитайте количество экстрагента (24 % этанола) для приготовления 100 мл лантозида из 25 г листьев наперстянки способом противоточной экстракции.

Задача 4. Из 20 кг листьев красавки с содержанием алкалоидов 0,36 % приготовлено 200 л стандартной настойки, содержащей 0,033 % алкалоидов. Рассчитайте материальный баланс по действующим веществам, вычислите выход, трату и расходный коэффициент.

Занятие 16 ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО АЭРОЗОЛЕЙ

Вопросы для самоподготовки:

1. Лекарственные средства для ингаляций, их характеристика и классификация (согласно ГФ РБ): жидкие лекарственные средства (ЛС, которые переводятся в парообразное состояние; ЛС для распыления; дозированные ЛС, находящиеся под давлением) и порошки.
2. Аэрозоли (характеристика, классификация, требования).
3. Вспомогательные вещества, используемые в производстве аэрозолей.
4. Характеристика аэрозольных баллонов, клапанно-распылительных систем. Методы наполнения аэрозольных баллонов.
5. Технологическая схема производства аэрозолей.
6. Упаковка, маркировка, хранение аэрозолей. Техника безопасности при производстве, транспортировке и хранении аэрозольных упаковок.
8. Оценка качества аэрозольной упаковки (доклад с презентацией).
9. Стекланный импинджер (доклад с презентацией).
10. Многоступенчатый жидкостной импинджер (доклад с презентацией).
11. Каскадный импактор Андерсена (доклад с презентацией).
12. Каскадный импактор с 7 ступенями и коллектором с микроотверстиями (доклад с презентацией).
13. Современные способы доставки аэрозольных ЛС (доклад с презентацией).
14. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент аэрозолей (доклад с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 118–124.
3. *Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств* : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 154–209.
4. *Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства* : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 321–361.
5. *ТКП-030-2017 «Надлежащая практика производства»*. С. 159.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Аэрозоль — это

Классификация аэрозолей по:

| | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| номенклатуре лекарственных форм ЕАЭС | размеру частиц дисперсной фазы |
|--------------------------------------|--------------------------------|

Укажите основные составляющие компоненты, необходимые для создания лекарственной формы «Аэрозоль»:

1) ДВ в виде _____

2) ВВ: _____

– растворители _____

– соразтворители _____

– ПАВ _____

– пленкообразователи _____

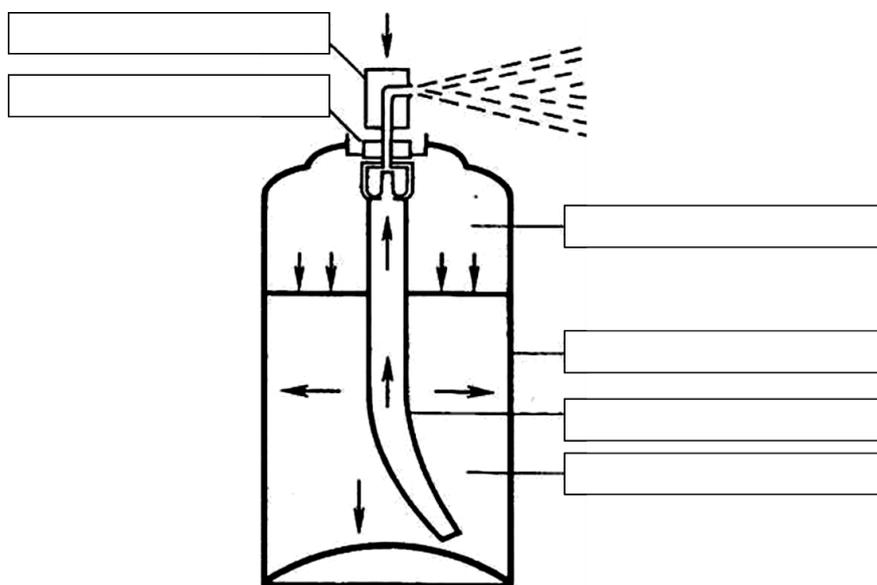
– антиоксиданты _____

– корригенты _____

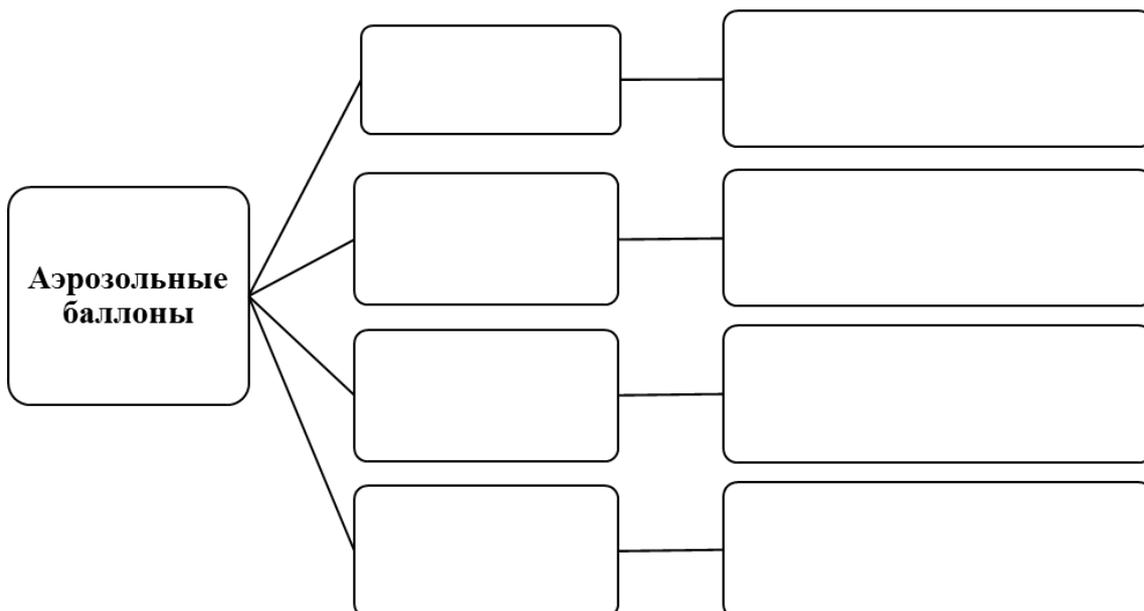
– пропелленты _____

3) упаковка, состоящая из _____

Восстановите схему устройства аэрозольной упаковки.



Приведите классификацию аэрозольной упаковки в зависимости от материала и укажите их достоинства и недостатки.



Заполните таблицу «Классификация пропеллентов».

| Классификационный признак | Группа | Пример | Достоинства | Недостатки |
|--|--------|--------|-------------|------------|
| Величина давления насыщенных паров | | | | |
| | | | | |
| Агрегатное состояние при нормальных условиях | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Составьте технологическую схему производства аэрозолей.

Заполните таблицу «Показатели качества аэрозолей».

| Показатель | Метод определения |
|--|--------------------------|
| Описание | |
| Подлинность | |
| Давления в упаковке | |
| Герметичность упаковки | |
| Выход содержимого упаковки (для _____) | |
| Однородность массы дозы (для _____) | |
| Количество доз в упаковке (для _____) | |

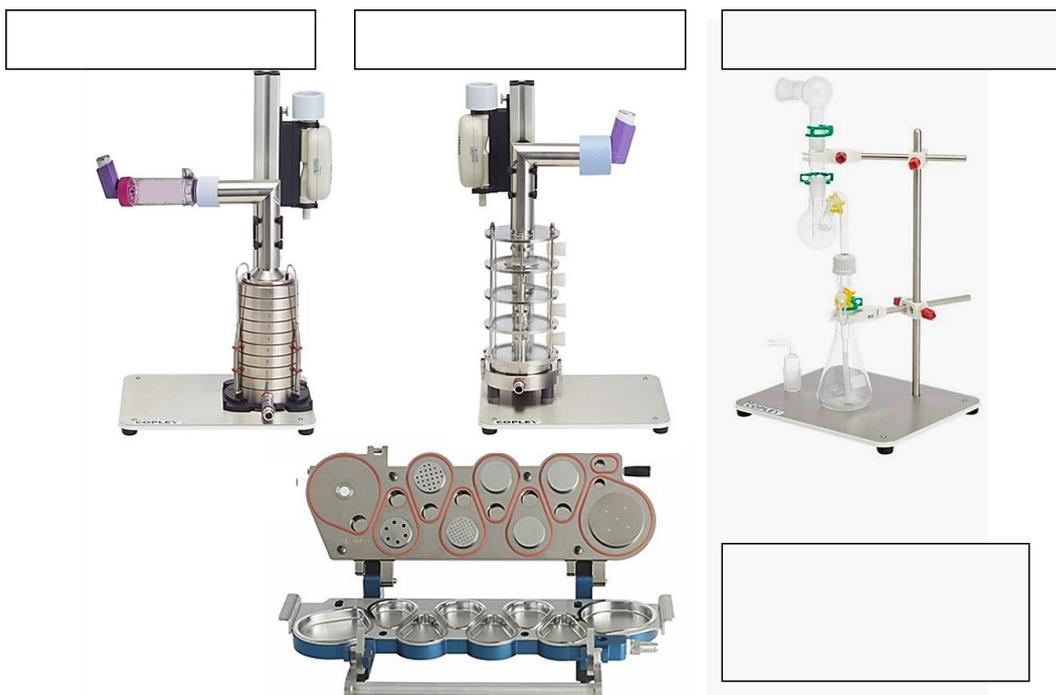
| | |
|----------------------------------|--|
| Размер частиц | |
| Аэродинамическая оценка аэрозоля | |
| Однородность высвобождаемой дозы | |
| Дополнительные показатели | |
| Микробиологическая чистота | |
| Стерильность | |

Респирабельная фракция ЛС — это

Респирабельные частицы — это

Легочная депозиция ЛС — это

Укажите названия аппаратов для определения респирабельной фракции аэрозолей.



Спрей — это

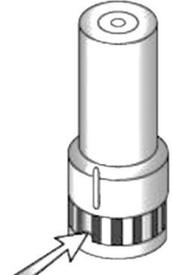
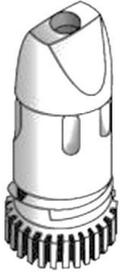
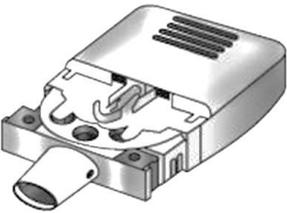
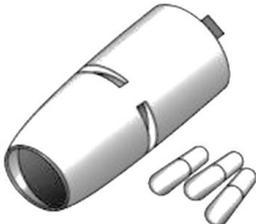
Отличия аэрозоля от спрея:

| Отличительные признаки | Аэрозоль | Спрей |
|--|-----------------|--------------|
| Давление в упаковке | | |
| Компонент, обеспечивающий требуемое давление | | |
| Материал упаковки | | |
| Герметичность упаковки | | |
| Количество фаз в ЛС | | |
| Тип распылительного устройства | | |
| Размер частиц высвобождаемого ЛС | | |

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров).

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|-----------------------------|------------------------|
| | Аэрозоль |
| | Спрей |
| | Пена |

Заполните таблицу «Основные типы порошковых ингаляторов».

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>Название порошкового ингалятора</p> |  <input data-bbox="504 510 740 568" type="text"/> |  <input data-bbox="788 510 1034 568" type="text"/> |  <input data-bbox="1070 510 1326 568" type="text"/> |
| <p>Тип дозирования</p> | | | |
| <p>Внутреннее сопротивление</p> | | | |
| <p>Легочная депозиция, %</p> | | | |
| <p>Название порошкового ингалятора</p> |  <input data-bbox="507 1070 740 1128" type="text"/> |  <input data-bbox="788 1070 1034 1128" type="text"/> |  <input data-bbox="1070 1070 1323 1128" type="text"/> |
| <p>Тип дозирования</p> | | | |
| <p>Внутреннее сопротивление</p> | | | |
| <p>Легочная депозиция, %</p> | | | |

Занятие 17

ПРОИЗВОДСТВО ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. НАНОТЕХНОЛОГИИ

Вопросы для самоподготовки:

1. Характеристика глазных лекарственных средств: глазные капли, вставки, примочки. Требования.
2. Промышленное производство глазных капель. Стадии и операции технологического процесса производства глазных капель.
3. Стабилизация и консервирование глазных капель. Использование буферных растворов. Пролонгирование действия глазных капель. Стерилизация глазных капель.
4. Испытания. Упаковка. Номенклатура, маркировка, хранение.
5. Глазные мягкие лекарственные средства. Требования к глазным мазям и к основам для глазных мазей. Стерильность, стабильность глазных мазей.
6. Технологическая схема производства глазных мазей в асептических условиях. Стандартизация глазных мазей. Номенклатура. Упаковка, маркировка, хранение глазных мазей.
7. Характеристика глазных вставок, пленкообразователи в производстве глазных вставок. Технологическая схема производства глазных вставок. Испытания для глазных вставок. Номенклатура глазных вставок. Упаковка, маркировка, хранение.
8. Порошки для приготовления глазных капель и примочек, их характеристика и испытания.
9. Современные офтальмологические терапевтические системы (доклад с презентацией).
10. Системы доставки ЛС.
11. Анализ рынка Республики Беларусь глазных лекарственных форм (доклад с презентацией).
12. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ — липосома, наночастица, мицелла, дендример, нанотрубка (доклады с презентацией).

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Москва : Новая книга, 2014. Ч. 2. С. 567–599, 636–648.
3. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 2. С. 134–153.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Глазные ЛС — это

Глазные капли — это

Глазные примочки — это

Глазные мягкие ЛС — это

Глазные вставки — это

Глазные пленки — это

Порошки для приготовления глазных капель и примочек — это

Приведите классификацию глазных ЛФ.



Заполните таблицу по вспомогательным веществам в глазных ЛФ.

| Вспомогательное вещество | Рабочая концентрация, % | Функция |
|------------------------------|-------------------------|---------|
| Бензалкония хлорид | | |
| Бензэтония хлорид | | |
| Хлорбутанол | | |
| Тимеросал | | |
| Метилпарабен | | |
| Бензиловый спирт | | |
| Борная кислота | | |
| Натрия тетраборат | | |
| Трилон Б | | |
| Натрия бисульфит | | |
| Натрия метабисульфит | | |
| Тиомочевина | | |
| Гидроксиметилцеллюлоза | | |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | | |
| Поливиниловый спирт | | |
| Поливинилпирролидон | | |

Какие требования предъявляются к глазным ЛФ?

Заполните таблицу «Формы упаковки для глазных капель».

| | | | | |
|------------------------|---|---|--|---|
| Упаковка |  |  |  |  |
| Тип упаковки | | | | |
| Материал упаковки | | | | |
| Объем упаковки | | | | |
| Особенности технологии | | | | |
| Достоинства | | | | |
| Недостатки | | | | |
| Примеры ЛС | | | | |

Составьте технологическую схему производства глазных капель.

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| с финишной стерилизацией | в асептических условиях |
|--------------------------|-------------------------|

Найдите полный состав лекарственных средств, указанных в таблице, укажите назначение всех компонентов.

| ЛС | Состав | Функции компонентов |
|---|--------|---------------------|
|  | | |
|  | | |
|  | | |

| ЛС | Состав | Функции компонентов |
|---|--------|---------------------|
|  | | |
|  | | |
|  | | |

Приведите классификацию глазных вставок.



Заполните таблицу «Контроль качества глазных ЛФ».

| Наименование показателя (+/-) | Мягкие глазные ЛФ | Глазные капли | Глазные суспензии и эмульсии | Глазные вставки, пленки |
|-------------------------------|-------------------|---------------|------------------------------|-------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| Наименование показателя (+/-) | Мягкие глазные ЛФ | Глазные капли | Глазные суспензии и эмульсии | Глазные вставки, пленки |
|-------------------------------|-------------------|---------------|------------------------------|-------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Заполните таблицу по современным офтальмологическим системам.

| ОТС | Вид/тип ЛФ | Назначение |
|----------|------------|------------|
| Луцентис | | |
| Озурдекс | | |
| Ильювен | | |
| Ретисерт | | |
| И-вейшн | | |

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент выпускаемой продукции (3–5 примеров).

| Название предприятия | Номенклатура ЛС |
|----------------------|-----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ.

| | Липосома | Наночастица | Мицелла | Дендример | Нанотрубка |
|----------|-----------------|--------------------|----------------|------------------|-------------------|
| Размер | | | | | |
| Строение | | | | | |

Изменение основных фармакокинетических параметров при использовании систем доставки лекарственных веществ на основе различных типов наночастиц.

| Наименование ЛС | Состав | Фармакокинетические параметры | Результаты |
|---|---------------|--------------------------------------|-------------------|
| Системы доставки ЛВ на основе липосом | | | |
| Paclitaxel | | | |
| Prednisolone succinate | | | |
| Azidothymidine | | | |
| Clozapine | | | |
| Системы доставки ЛВ на основе полимерных наночастиц | | | |
| Insulin | | | |

| Наименование ЛС | Состав | Фармакокинетические параметры | Результаты |
|---|--------|-------------------------------|------------|
| Insulin | | | |
| Insulin | | | |
| Doxorubicin | | | |
| Doxorubicin | | | |
| Системы доставки ЛВ на основе мицелл | | | |
| Doxorubicin | | | |
| Paclitaxel | | | |
| Flurbiprofen | | | |

Занятие 18

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА № 2

Вопросы для самоподготовки:

1. Экстрагирование растительного, животного, микробиологического сырья и культуры тканей в системе «твердое тело – жидкость».
2. Технологическая характеристика фаз: содержание в сырье действующих, экстрактивных веществ и влаги; доброкачественность сырья, скорость и величина набухания сырья, поглощаемость сырьем экстрагента, плотность, объемная масса и насыпная масса сырья, пористость и порозность сырья, измельченность сырья, поверхность частиц сырья, коэффициент вымывания, внутренней диффузии, набухания и поглощения.
3. Характеристика экстрагентов. Требования, предъявляемые к экстрагентам: растворяющая способность, селективность, полярность, вязкость, поверхностное натяжение, реакция среды. Классификация и современный ассортимент экстрагентов: вода, этиловый спирт, хлороформ, эфир, ацетон и др. Использование сжиженных газов в производстве экстракционных лекарственных средств.
4. Закономерности экстрагирования капиллярно-пористого сырья с клеточной структурой, стадии экстрагирования. Потери на диффузию. Факторы, влияющие на уменьшение потерь на диффузию.
5. Способы экстрагирования животного и растительного сырья.
6. Аппаратура для экстрагирования животного и растительного сырья.
7. Пути интенсификации процесса экстрагирования.
8. Характеристика суммарных (нативных) или галеновых и суммарных очищенных (новогаленовых) лекарственных средств. Лекарственные средства из индивидуальных веществ, выделяемых из растений и комплексных.
9. Настойки, характеристика, классификация. Способы получения вытяжки. Технологические схема производства настоек. Очистка настоек от балластных веществ. Упаковка, маркировка, хранение настоек. Ассортимент настоек.
10. Частная технология производства настоек. Производство сложных настоек.
11. Испытания для настоек: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение. Определение концентрации спирта в настойках.
12. Рекуперация спирта из отработанного сырья. Ректификация. Используемое оборудование.
13. Экстракты, классификация по консистенции и применяемому экстрагенту. Жидкие экстракты, характеристика. Технологическая схема производства. Способы получения вытяжек. Очистка вытяжек от балластных веществ. Испытания для жидких экстрактов. Упаковка, маркировка, хранение и номенклатура.
14. Жидкие (1 : 2) экстракты. Технологические схемы производства. Номенклатура. Испытания. Упаковка, маркировка, хранение.
15. Густые и сухие экстракты, характеристика, классификация. Технологическая схема производства. Способы получения извлечений. Очистка водных и спиртовых вытяжек от балластных веществ. Выпаривание и сушка экстрактов. Испытания. Номенклатура. Упаковка, маркировка, хранение густых и сухих экстрактов.
16. Экстракты-концентраты. Технологические схемы производства. Номенклатура. Испытания. Упаковка, маркировка, хранение.
17. Масляные экстракты (характеристика и способ получения). Испытания. Упаковка, маркировка, хранение. Номенклатура.
18. Лекарственные средства из свежего растительного сырья: соки, настойки и экстракты. Особенности их производства. Испытания. Номенклатура.

19. Сиропы, характеристика, классификация: вкусовые и лекарственные. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных сиропов. Порошки и гранулы для приготовления сиропов, испытания для них. Технологическая и аппаратурная схемы производства сиропов на фармацевтических предприятиях. Упаковка, маркировка, хранение сиропов. Оценка качества сиропов. Номенклатура.

20. Эфирные масла, характеристика. Производство эфирных масел. Общие испытания на эфирные масла: относительная плотность, коэффициент преломления, оптическое вращение, жирные масла и минеральные масла в эфирных маслах. Дополнительные испытания для эфирных масел: температура затвердевания; кислотное число; перекисное число; посторонние эфиры; остаток после выпаривания; вода; растворимость в спирте.

21. Ароматные воды, характеристика, классификация. Технологическая схема производства ароматных вод-растворов и перегнанных ароматных вод. Оценка качества ароматных вод.

22. Биогенные стимуляторы, их химическая структура, свойства и условия продуцирования. Лекарственные средства из растительного и животного сырья, получение и стандартизация. Упаковка, маркировка, хранение.

23. Новогаленовые лекарственные средства. Способы получения первичной вытяжки при производстве новогаленовых лекарственных средств, характеристика применяемых экстрагентов. Технологическая схема производства новогаленовых лекарственных средств. Испытания, упаковка, маркировка, хранение новогаленовых лекарственных средств.

24. Способы максимальной очистки извлечений от балластных и сопутствующих веществ. Частная технология новогаленовых лекарственных средств. Производство адонизида.

25. Классификация и технология производства лекарственных средств из индивидуальных веществ лекарственного растительного сырья.

26. Лекарственные средства из животного сырья, характеристика. Классификации. Технологическая схема производства лекарственных средств из высушенных и обезжиренных органов животных.

27. Гормональные лекарственные средства из щитовидной железы (тиреоидин), гипофиза (адренокортикотропный гормон — АКТГ), поджелудочной железы (инсулин).

28. Лекарственные средства ферментов.

29. Испытания, упаковка, маркировка, хранение лекарственных средств из животного сырья.

30. Лекарственные средства для ингаляций, их характеристика и классификация. Жидкие лекарственные средства для ингаляций: лекарственные средства, которые переводятся в парообразное состояние; жидкие лекарственные средства для распыления; дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся под давлением. Испытания. Порошки для ингаляций, их испытания.

31. Характеристика лекарственных средств, находящихся под давлением. Характеристика и классификация аэрозолей. Требования, предъявляемые к лекарственным средствам, находящимся под давлением. Вспомогательные вещества, используемые в производстве аэрозолей.

32. Технологическая схема производства аэрозолей. Характеристика аэрозольных баллонов, клапанно-распылительных систем. Методы наполнения аэрозольных баллонов. Оценка качества аэрозольной упаковки. Техника безопасности при производстве, транспортировке и хранении аэрозольных упаковок. Упаковка, маркировка, хранение аэрозолей. Экологические проблемы производства аэрозолей. Номенклатура.

33. Характеристика глазных лекарственных средств: глазные капли, вставки, примочки. Требования.

34. Промышленное производство глазных капель. Стадии и операции технологического процесса производства глазных капель. Стабилизация и консервирование глазных капель.

Использование буферных растворителей. Пролонгирование действия глазных капель. Стерилизация глазных капель. Испытания. Упаковка. Номенклатура, маркировка, хранение.

35. Глазные мягкие лекарственные средства. Требования к глазным мазям и к основам для глазных мазей. Стерильность, стабильность глазных мазей. Технологическая схема производства глазных мазей в асептических условиях. Стандартизация глазных мазей. Номенклатура. Упаковка, маркировка, хранение глазных мазей.

36. Характеристика глазных вставок, пленкообразователи в производстве глазных вставок. Технологическая схема производства глазных вставок. Испытания для глазных вставок. Номенклатура глазных вставок. Упаковка, маркировка, хранение.

37. Порошки для приготовления глазных капель и примочек, их характеристика и испытания.

38. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ — липосома, наночастица, мицелла, дендример, нанотрубка.

СПИСОК ВОПРОСОВ К ЭКЗАМЕНУ

1. Промышленное производство ЛС в Республике Беларусь. Принципы организации промышленного производства лекарств, структура фармацевтического предприятия.
2. Основные принципы «Надлежащей производственной практики».
3. Технологическая документация на фармацевтических предприятиях.
4. Технологический процесс, его компоненты: стадии и операции. Технологическая схема производства. Периодический, непрерывный и комбинированный технологический процесс.
5. Общие понятия фармацевтической технологии: исходные материалы, промежуточная продукция, готовая продукция, технологический процесс, нерасфасованная продукция, перекрестная контаминация, отходы и отбросы производства.
6. Материальный и энергетический баланс. Техничко-экономический баланс. Технологический выход, трата, расходный коэффициент.
7. Подготовка воздуха фармацевтических предприятий, организованных по GMP. Уровни загрязнения частицами для различных зон. Основные требования к «чистым» помещениям и контролю параметров воздушной среды.
8. Получение воды для инъекций в промышленных условиях. Сбор, хранение и контроль качества воды для инъекций.
9. Получение воды очищенной в промышленных условиях. Сбор, хранение и контроль качества воды очищенной.
10. Общие понятия о машинах и аппаратах. Назначение и характеристика механизмов машины. Характеристика аппаратов, реакторов.
11. Основные процессы фармацевтической технологии: классификация, характеристика и роль в производстве ЛС.
12. Тепловые процессы. Общая характеристика. Механизмы переноса тепла. Теплоносители: классификации, схемы движения и способы нагревания.
13. Водяной пар как основной теплоноситель. Характеристика, виды.
14. Измельчение. Теоретические основы измельчения. Степень измельчения, ее зависимость от свойств.
15. Теории и способы измельчения. Кривоизмельчение.
16. Классификация твердых материалов. Основы механической, воздушной и гидравлической классификации измельченного материала. Использование в промышленной технологии.
17. Механическая классификация (просеивание). Классификация твердых материалов по размеру частиц (ГФ РБ ст. 2.912. ситовой анализ). Техника безопасности при работе с ситами.
18. Смешивание твердых материалов: факторы, влияющие на скорость и качество смешивания, оптимальное соотношение ингредиентов.
19. Гидромеханические процессы: классификация, общая характеристика, использование в промышленной технологии.
20. Теоретические основы и использование ультразвука для диспергирования и перемешивания фармацевтических растворов.
21. Основы гидравлики: ламинарное и турбулентное движение жидкостей, гидродинамический пограничный слой, характеристики жидкости.
22. Перемешивание жидкостей: цель, основные показатели, способы.
23. Разделение гетерогенных систем. Характеристика основных методов.
24. Разделение под действием силы тяжести. Осаждение и отстаивание. Скорость отстаивания. Факторы, влияющие на скорость отстаивания.
25. Разделение твердой и жидкой фаз под действием разности давления. Фильтрование, способы фильтрования, уравнение фильтрования. Характеристика фильтрующих материалов.

26. Разделение твердой и жидкой фаз в поле центробежных сил. Центрифугирование, фактор разделения.
27. Массообменные процессы. Общая характеристика. Классификация, место и роль массообменных процессов в промышленной технологии.
28. Выпаривание, способы выпаривания, побочные явления при выпаривании и пути их устранения.
29. Сушка в промышленном производстве лекарственных средств. Формы связи влаги с материалом. Способы сушки: контактная и конвективная сушка. Свойства воздуха как сушильного агента: температура, абсолютная и относительная влажность, влагосодержание и теплосодержание.
30. Промышленное производство порошков. Примеры лекарственных средств.
31. Производство лиофилизированных порошков. Примеры лекарственных средств.
32. Промышленное производство сборов. Примеры.
33. Промышленное производство гранул. Примеры лекарственных средств.
34. Таблетки. Достоинства и недостатки, классификация. Контроль качества.
35. Теории таблетирования. Характеристика и технологические свойства порошкообразных веществ.
36. Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток. Классификация, характеристика, номенклатура.
37. Производство таблеток методом прямого прессования: технологическая схема, описание технологических стадий.
38. Производство таблеток с применением сухого гранулирования: технологическая схема, описание технологических стадий.
39. Производство таблеток с применением влажного гранулирования: технологическая схема, описание технологических стадий.
40. Покрытие таблеток оболочками: цель, требования к покрытиям, способы нанесения покрытий.
41. Пленочные покрытия таблеток, используемые полимеры и оборудование.
42. Промышленное производство драже. Примеры лекарственных средств.
43. Промышленное производство твердых желатиновых капсул. Примеры лекарственных средств.
44. Промышленное производство мягких желатиновых капсул. Примеры лекарственных средств.
45. Микрокапсулирование, методы микрокапсулирования. Характеристика физических методов: метод дражирования, метод напыления в псевдооживленном слое, метод суспендирования ядер в растворе или расплаве жирового компонента.
46. Промышленное производство мазей. Примеры лекарственных средств.
47. Вспомогательные вещества, используемые в промышленном производстве мягких лекарственных средств.
48. Промышленное производство суппозиторий методом выливания. Примеры лекарственных средств.
49. Промышленное производство суппозиторий методом прессования. Применение метода.
50. Промышленное производство гелей. Примеры лекарственных средств.
51. Промышленное производство пластырей. Примеры лекарственных средств.
52. Промышленное производство жидких пластырей. Примеры лекарственных средств.
53. Промышленное производство горчичников.
54. Медицинские карандаши, характеристика, виды, способы получения. Примеры.
55. Промышленное производство фармацевтических растворов: водных, неводных.
56. Стерилизация: характеристика, фармакопейные методы, режимы термической стерилизации в зависимости от свойств объектов и их количества. Уровень гарантии стерильности.

57. Промышленное производство растворов для инъекций в ампулах. Примеры лекарственных средств.
58. Промышленное производство растворов для инъекций в преднаполненных шприцах. Примеры лекарственных средств.
59. Технология «Выдувание – наполнение – запаивание» в производстве стерильных лекарственных средств. Примеры лекарственных средств.
60. Промышленное производство инфузионных растворов. Примеры лекарственных средств.
61. Промышленное производство суспензий. Примеры лекарственных средств.
62. Промышленное производство эмульсий. Примеры лекарственных средств.
63. Промышленное производство сиропов. Примеры лекарственных средств.
64. Экстрагирование растительного сырья. Методы и стадии процесса экстрагирования.
65. Рекуперация и ректификация спирта.
66. Промышленное производство настоек. Примеры лекарственных средств.
67. Промышленное производство жидких экстрактов. Способы получения.
68. Промышленное производство густых экстрактов. Примеры.
69. Промышленное производство сухих экстрактов. Примеры.
70. Промышленное производство масляных экстрактов. Примеры.
71. Новогаленовые лекарственные средства. Особенности производства и способы очистки. Примеры лекарственных средств.
72. Промышленное производство эфирных масел. Примеры.
73. Биогенные стимуляторы, свойства и условия продуцирования. Производство экстракта алоэ.
74. Глазные лекарственные средства, характеристика, классификация, требования, особенности технологии.
75. Аэрозоли. Классификация. Технологии, применяемые при изготовлении аэрозолей. Примеры лекарственных средств.
76. Промышленное производство кремов. Примеры лекарственных средств.
77. Фармацевтико-технологические испытания для таблеток: методики и оценка результатов.
78. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ — липосома, наночастица, мицелла, дендример, нанотрубка.

Перечень тем задач к курсовому экзамену:

1. Составление уравнения материального баланса (общего и по каждому компоненту) и рабочей прописи.
2. Нахождение технологического выхода, траты, расчет расходного коэффициента.
3. Разведение кислот и щелочей.
4. Разведение жидкостей с использованием их плотностей.
5. Разведение и укрепление спирта этилового.
6. Смешивание спиртов различной концентрации.
7. Определение содержания безводного спирта в водно-спиртовой смеси.
8. Определение концентрации этанола по плотности, найденной с помощью пикнометра.
9. Определение количество сырья и экстрагента, необходимое при производстве настоек.
10. Расчеты, связанные с доведением густого экстракта до заданной влажности.
11. Определение скорости или времени перколяции.
12. Составление схем получения жидкого экстракта методом реперколяции с законченным и незаконченным циклом.
13. Учет спирта на заводах.
14. Контроль качества таблеток.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Организация лабораторно-практических занятий | 3 |
| Список рекомендуемой литературы | 4 |
| Занятие 1. Промышленное производство мягких лекарственных средств. Лабораторная работа..... | 5 |
| Занятие 2. Промышленное производство суппозиторий и медицинских карандашей. Лабораторная работа..... | 15 |
| Занятие 3. Промышленное производство пластырей и горчичников. Лабораторная работа «Получение мозольного пластыря» | 20 |
| Занятие 4. Промышленное производство жидких лекарственных средств для внутреннего и наружного применения. Подготовка воды, воздуха и производства | 25 |
| Занятие 5. Промышленное производство фармацевтических растворов. Разведение и укрепление растворов в их промышленном производстве..... | 31 |
| Занятие 6. Промышленное производство эмульсий и суспензий. Лабораторная работа | 41 |
| Занятие 7. Производство лекарственных средств для парентерального применения и организация их промышленного производства. Технологические схемы производства ампулированных растворов. Производство и подготовка ампул к наполнению. Комплексная механизация и автоматизация ампульного производства. Стерилизация | 49 |
| Занятие 8. Производство инъекций во флаконах, преднаполненных шприцах и картриджах. Инфузии. Технология BFS. Оценка качества парентеральных лекарственных средств. Производство лиофилизированных порошков для внутреннего и парентерального применения | 55 |
| Занятие 9. Контрольная работа № 1 | 60 |
| Занятие 10. Основные закономерности экстрагирования капиллярно-пористого сырья с клеточной структурой. Характеристика галеновых лекарственных средств..... | 62 |
| Занятие 11. Промышленное производство настоек. Лабораторная работа..... | 69 |
| Занятие 12. Рекуперация и ректификация. Лабораторная работа | 74 |
| Занятие 13. Производство жидких, густых, сухих и масляных экстрактов. Контроль качества полученных настоек. Лабораторная работа | 77 |
| Занятие 14. Промышленное производство сиропов, эфирных масел и ароматных вод. Лабораторная работа..... | 83 |
| Занятие 15. Промышленное производство биогенных стимуляторов, новогаленовых лекарственных средств и лекарственных средств из животного сырья | 89 |
| Занятие 16. Промышленное производство аэрозолей | 95 |
| Занятие 17. Производство глазных лекарственных средств. Нанотехнологии | 102 |
| Занятие 18. Контрольная работа № 2 | 110 |
| Список вопросов к экзамену | 113 |