



O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	044-43/11 - (2024-25) 1стр. из 15	

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:	Промышленная технология лекарств-1
Код дисциплины:	PTL 5303-1
Название и шифр ОП:	«6В10106 - Фармация»
Объем учебных часов/кредитов:	180 /6 кредитов
Курс и семестр изучения:	4 курс 8 семестр
Объем лекции:	15 часов

Шымкент, 2024 год

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	2стр. из 15	

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Промышленная технология лекарств-1» и обсужден на заседании кафедры

Протокол №10 от «31» 05.2024г.

Заведующая кафедрой технологии лекарств,
доктор фармацевтических наук, профессор



Сагиндыкова Б.А.

ЛЕКЦИЯ № 1

1. Тема: Таблетки. Классификация. Теоретические основы таблетирования.

2. Цель: Ознакомится с лекарственной формой таблетки. Уметь теоретически обосновать процесс таблетирования.

3. Тезисы лекции:

1. Таблетки. Классификация.
2. Теоретические основы таблетирования

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или формованием специальных масс, обычно с применением вспомогательных веществ.

В зависимости от назначения и способа применения таблетки разделяются на следующие виды:

1. Таблетки, применяемые перорально (Oriblettae).
2. Таблетки, используемые для приготовления растворов для полосканий, спринцеваний и др. (Solublettae).
3. Асептически приготовленные таблетки, используемые для получения инъекционных растворов (Injectablettae,)
4. Таблетки, применяемые сублингвально (Resoriblettae).
5. Таблетки, применяемые для имплантации (Implantablettae)
6. Таблетки сладкого вкуса, применяемые в детской практике (Dulciblettae).
7. Прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы.

По способу приготовления таблетки подразделяются на два типа:

- таблетки прессованные (tabulettae compressae);
- таблетки тритурационные (tabulettae friadiles).

Таблетки, приготовленные методом прессования, являются наиболее распространенным типом таблеток и представляют собой чаще всего диски с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Такая форма обеспечивает максимальную прочность таблетки при минимальном весе и оптимальном размере, создает удобства при упаковке, облегчает проглатывание. Таблетки должны иметь правильную форму, цельные, без выщербленных мест края. Их поверхность должна быть гладкой и однородной. Таблетки диаметром более 9 мм должны иметь риску (насечку). Более подробно требования к таблеткам изложены в общей статье "Таблетки" ГФ XI.

К таблеткам предъявляются ряд требований:

- внешний вид и соотношение геометрических размеров;
- точность дозирования;
- механическая прочность;
- распадаемость.

С ростом производства таблеток совершенствуется их технология и методы контроля качества. Большое внимание уделяется биофармацевтическим исследованиям - влиянию фармацевтических факторов (физико-химические свойства лекарственного вещества, степень его измельчения, природа и количество вспомогательных веществ, способ гранулирования, величина давления прессования, применяемые покрытия и др.) на эффективность таблеток и разработку их рационального изготовления.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение таблеток как лекарственной формы.
2. Какие требования предъявляются к таблеткам?
3. Теоретические основы таблетирования: механическая, капиллярно-коллоидная, электрическая.
4. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?

ЛЕКЦИЯ №2

1. **ТЕМА:** Технологическая схема производства таблеток. Способы гранулирования.
2. **Цель:** Сформировать знания у обучающихся процессах таблетирования: прессование гранулированием.
3. **Тезисы лекции:**
 1. Таблетки. Классификация.
 2. Технологическая схема таблеточных производств.
 3. Цель гранулирования. Аппараты.

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование.

Подготовка исходных материалов к таблетированию сводится к их взвешиванию. После взвешивания сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действия.

Смешивание.

Составляющие таблеточную смесь лекарственного и вспомогательного вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем, что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью, насыпной плотностью, влажностью, текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа, форма лопастей может быть различной, но чаще всего червячная или зетобразной.

Гранулирование.

Это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины, что необходимо для улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть «влажным» и «сухим». Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей – растворов вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают, или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

Влажное гранулирование состоит из следующих операций:

1) измельчения веществ в тонкий порошок; 2) увлажнение порошка раствором связывающих веществ; 3) протирание полученной массы через сито; 4) высушивание и обработки гранулята.

1) измельчение. Эту операцию обычно проводят в шаровых мельницах. Порошок просеивают через сито № 38.

2) Увлажнение. В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду, спирт, сахарный сироп, раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетуемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5 – 1г) сжимают между большим и указательным пальцем; образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 – 20 см (недостаточное увлажнение). Увлажнение проводят в смесителе с S (сигма) – образными лопастями, которые вращаются с различной скоростью: передняя – со скоростью 17 – 24об/мин, а задняя – 8 – 11об/мин, лопасти могут вращаться в обратную сторону. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей.

3) Протирание (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито 3 – 5мм (№ 20, 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканых проволочных сит во избежание попадания в таблеточную массу обрывков проволоки. Протирание производят с помощью специальных протирочных машин – грануляторов. В вертикальный перфорированный цилиндр насыпают гранулируемую массу и протирают через отверстия с помощью пружинящих лопастей.

4) Высушивание и обработка гранул. Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре 30 – 40°C в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2%.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной формы.
2. Какие требования предъявляются к таблеткам?
3. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?


ЛЕКЦИЯ №3

1. ТЕМА: Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, их классификация, назначение.

2. ЦЕЛЬ: На основании изученного теоретического материала уметь выбирать вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, изучить процессы прессования. Ознакомиться с типами таблеточной машины.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика.
2. Приготовление таблеток в фармацевтической промышленности. Прессование. Прямое прессование.

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	бстр. из 15	

3. Устройство и принцип работы таблеточных машин.

Для выполнения требований, предъявляемых к таблеткам, необходимо знание физико-химических и технологических свойств порошкообразных лекарственных веществ и гранулятов.

Как правило, таблетки получают с введением значительного количества вспомогательных веществ в соответствии с их группой и основным назначением: наполнители (разбавители), связывающие (сухие или в виде растворов), разрыхляющие, антифрикционные (скользящие и смазывающие), красители, пролонгаторы, антиоксиданты. В фармацевтической технологии разрешены к применению около 150 наименований вспомогательных веществ, из них - около 70 наименований в технологии таблеток. Однако необходимо помнить, что их природа и количество в каждом конкретном случае подбирается экспериментальным путем с учетом их совместимости с лекарственным компонентом и их влиянием на биологическую доступность лекарственных веществ из таблеток. Ограничений к количеству наполнителей в производстве таблеток нет. Общее же количество остальных видов вспомогательных веществ не должно превышать 20 % от массы таблетки, причем есть также ограничения к количеству отдельных веществ, например, количество стеарата кальция и магния, стеариновой кислоты, твина-80 в таблетке должно быть не более 1 %, талька - не более 3%, аэросила - не более 10 %.

В промышленности таблетки получают двумя способами:

- прессованием таблеточных масс (прессованные таблетки);
- формованием специальных масс (тритурационные таблетки).

подавляющее большинство таблеток получают способом прессования, лишь 1-2% наименований таблеток от их общего ассортимента готовятся способом формования специальных масс. Получение таблеток методом прессования осуществляется с помощью таблеточных машин, которые являются не только прессующими, но и самодозирующими механизмами. Современные таблеточные машины дозирование осуществляют по объему.

4. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
2. Какие таблеточные машины применяются на производстве?
3. Каковы устройство пресс-инструмента?
4. Из каких операций состоит процесс таблетирования (прессования таблетки)?
5. Из каких основных стадий состоит технологический процесс производства таблеток, получаемых прямым прессованием?
6. Принцип работы РТМ и КТМ. Сравнительная характеристика.


ЛЕКЦИЯ №4

1. ТЕМА: Прессование. Прямое прессование. Таблеточные машины.

2. ЦЕЛЬ: На основании изученного теоретического материала изучить процессы прессования. Ознакомиться с типами таблеточной машины.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Приготовление таблеток в фармацевтической промышленности. Прессование. Прямое прессование.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	7стр. из 15	

2. Устройство и принцип работы таблеточных машин.

Прессование - это процесс образования твердого тела (таблетки) из сыпучих порошкообразных или гранулированных масс под действием давления. Получение таблеток методом прессования осуществляется на таблеточных машинах и состоит из ряда последовательных операций.

В современном фармацевтическом производстве для получения таблеток применяются, в основном, 2 типа таблеточных машин: ротационные и эксцентриковые (кривошипные), то есть РТМ и КТМ, которые отличаются между собой не только конструктивно, но и по принципу работы. КТМ - это машины ударного типа, в РТМ - давление прессования нарастает прогрессивно и плавно, поэтому качество таблеток, получаемых на разных машинах также отличается. Прессование порошков и порошковых смесей без предварительного гранулирования имеет ряд преимуществ:

- исключается неблагоприятное влияние на таблетлируемую массу влаги и повышенной температуры при сушке гранулята;
- понижение распадаемость таблеток после гранулирования;
- сокращается время производства таблеток.

Недостатки: может наблюдаться снижение скорости высвобождения лекарств из таблетки.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что применение различных вспомогательных веществ улучшает основные технологические свойства порошков и облегчает прямое прессование. В настоящее время прямое прессование с использованием вспомогательных веществ прочно завоевывает позиции. Получают на отечественных заводах более 15 наименований препаратов прямым прессованием.

6. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты в виде слайдов.

7. Литература в приложении 1

6.Контрольные вопросы:

7. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
8. Какие таблеточные машины применяются на производстве?
9. Каковы устройство пресс-инструмента?
10. Из каких операций состоит процесс таблетирования (прессования таблетки)?
11. Из каких основных стадий состоит технологический процесс производства таблеток, получаемых прямым прессованием?
12. Принцип работы РТМ и КТМ. Сравнительная характеристика.

ЛЕКЦИЯ №5

1. ТЕМА: Пленочные покрытия таблеток.

2. **ЦЕЛЬ:** Изучить виды покрытий, способы нанесения оболочек на таблетки. Изучить усовершенствованные виды таблеток.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Цели покрытия таблеток оболочками.
2. Виды покрытия.
3. Способы покрытия таблеток оболочками. Применяемое оборудование.

Около 40 % таблеток современного ассортимента выпускаются покрытыми оболочками. Нанесение оболочек на таблетки производится с целью:

- придания красивого внешнего вида;
- увеличения механической прочности;

- маскировка неприятного вкуса, запаха или пачкающего эффекта таблеток;
- защита от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды;
- локализация действия таблеток;
- защита слизистой оболочки пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственных средств;
- пролонгирование действия лекарств.

Существуют следующие методы нанесения покрытия на таблетки:

- дражирование;
- прессование;
- пленкообразование.

Термин "дражированное покрытие" означает нанесение сахарной оболочки. Дражирование проводится в дражировочных котлах-обдукторах. Процесс нанесения оболочки методом дражирования состоит из следующих операций: грунтовка, тестовка, шлифовка, глянецовка. В качестве вспомогательных веществ применяются: мука, карбонат магния основной, сахарный сироп 62-64 %-ный, красители, раствор желатина, воски и др.

4. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты, презентация.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. С какими целями наносят покрытия на таблетки и какие существуют типы покрытий?
2. Какие виды пленочных покрытий вы знаете?
3. Какие аппараты применяются для нанесения пленочных покрытий на таблетки?
4. Как наносятся прессованные покрытия на таблетки?
5. Что такое дражированное покрытие?

ЛЕКЦИЯ №6

1. ТЕМА: Приготовление тритурационных таблеток. Фасовка и упаковка таблеток.

2. ЦЕЛЬ: На основании изученного теоретического материала изучить процессы изготовления тритурационных таблеток. Фасовка и упаковка таблеток.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Определение таблеток как лекарственной формы, их место в современном ассортименте готовых лекарственных форм (ГЛФ).
2. Классификация таблеток по способам их применения и по методам приготовления.
3. Теоретические основы таблетирования.
4. Стадии технологического процесса получения таблеток.
5. Вспомогательные вещества. Их классификация. Назначение.
6. Машины и автоматы для фасовки и упаковки таблеток.

Таблетки, получаемые формованием увлажненных масс, называются **тритурационными таблетками** (Tabullettae Friabiles). В отличие от прессованных, тритурационные таблетки не подвергаются действию давления; сцепление частиц этих таблеток осуществляется в результате аутогезии при высушивании, поэтому таблетки обладают малой прочностью.

Тритурационные таблетки изготавливают в тех случаях, когда использование давления по каким-либо причинам нежелательно (например, таблетки нитроглицерина при использовании давления может произойти взрыв), либо дозировка лекарственного вещества мала, а добавление большого количества вспомогательных

веществ нецелесообразно. Изготовить такие таблетки из-за малого размера (1-4 мм) и массы лекарственного вещества (20-40 мг) на серийных таблеточных прессах технически сложно, а в большинстве случаев невозможно. Тритурационные таблетки целесообразно изготавливать в тех случаях, когда необходимы таблетки быстро и легко растворяющиеся в воде (таблетки для приготовления глазных капель и инъекционных растворов), так как для них не нужны антифрикционные вещества, являющиеся, как правило, нерастворимыми в воде соединениями.

Тритурационные таблетки получают из измельченных лекарственных и вспомогательных веществ, в качестве последних используют лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал и их смеси. Порошкообразную смесь увлажняют чаще всего этанолом (40-95%), который берется в точно определенном количестве до получения пластичной, но не вязкой массы.

Для формования тритурационных таблеток созданы специальные довольно сложные машины с производительностью до 200 тыс. таблеток в смену. Загрузочная воронка этих машин заполняется кашицеобразной массой, которая с помощью крылатой мешалки втирается в перфорированные пластины – сквозные цилиндрической формы отверстия, изготовленные из химически стойкого материала (пластмасса, эбонит, нержавеющая сталь). Далее втертая масса выталкивается из пластинок системой небольших пуансонов и образовавшиеся таблетки высушиваются непосредственно в матрице, на воздухе или по транспортной ленте передаются на сушку в сушильные шкафы (температура сушки 30-40°C).

Тритурационные таблетки стандартизуют по содержанию действующих веществ и физико-химическим показателям в соответствии с фармакопейной статьей «таблетки». Тритурационные таблетки не испытывают на механическую прочность и определение распадаемости и растворимости, также имеют некоторые отличия.

Следует различать понятия тритурационные таблетки и тритурационный способ введения действующих веществ в состав таблетки, который довольно часто встречается на производстве. К этому методу прибегают тогда, когда дозировка препарата составляет 0,01 г и меньше. Действующие вещества вводят в виде тритураций как в процессе подготовки массы к таблетированию, так и при опудривании готового гранулята.


Сущность другого способа введения больших количеств препарата в состав таблеток. Сущность его заключается в растворении лекарственного вещества в подходящем растворителе или растворе гранулирующего агента. Затем полученным раствором увлажняют смесь компонентов рецептуры в соответствующем смесителе с последующей сушкой. Одновременно с растворением препарата можно растворять вспомогательные вещества, обеспечивающие получение твердодисперсных систем. Введение препарата данным методом обеспечивает однородность дозирования в процессе производства таблеток.

8. Иллюстративный материал: Таблицы, немые карты в виде слайдов.

9. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Какие необходимые технологические свойства придают вспомогательные вещества таблетлируемой массе?
2. Из каких основных стадий состоит технологический процесс производства таблеток, получаемых методом формования?
3. Что такое тритурационные таблетки?
4. В чем заключаются особенности их получения и оценки качества?

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	10стр. из 15	

5. Номенклатура тритурационных таблеток.
6. Как осуществляется фасовка и упаковка тритурационных таблеток?
7. Какие виды упаковочных материалов применяются для упаковки таблеток?
8. Принцип работы полуавтоматической счетной машины «Ротакс».
9. Как осуществляется упаковка штучных лекарственных форм в контурные безячейковые и в контурные ячейковые конвалюты? Автомат типа «Аут».

ЛЕКЦИЯ №7

1. **ТЕМА: Биофармацевтические методы определения качества таблеток.**
2. **ЦЕЛЬ:** Ознакомиться с биофармацевтическими методами определения качества таблеток.
3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**
 1. Определение таблеток как лекарственной формы, их место в современном ассортименте готовых лекарственных форм (ГЛФ).
 2. Требования, предъявляемые к таблеткам по ГФ РК, ГФ XI издания.
 3. Классификация таблеток по способам их применения и по методам приготовления.
 4. Стадии технологического процесса получения таблеток.
 5. Стандартизация таблеток (оценка качества). Основные методы и методики по ГФ

Биофармация является одним из наиболее важных и перспективных направлений современной фармацевтической науки. Она сложилась как самостоятельное научное течение в конце 50-х годов нашего столетия. Однако возникновение биофармации было подготовлено всем ходом поступательного развития фармации, фармакологии, практической медицины, химии и других наук.

В конце 50 - начале 60-х гг. несколько исследователей почти одновременно сообщали о значительном влиянии на эффективность лекарственных веществ (ЛВ) факторов, которые до этого времени обычно не принимались в расчет при определении активности препарата. Было установлено, что терапевтическое действие ЛВ, а также характер и уровень ряда осложнений зависят не только от фармакологической принадлежности и химической структуры препаратов, но и от, казалось бы, таких индифферентных по отношению к действию препаратов факторов как, физическое состояние ЛВ, природа и количество вспомогательных веществ, вид лекарственной формы (ЛФ) и технология ее изготовления.

С точки зрения специалистов, занимающихся производством и анализом лекарств, это было необычным. Ведь препараты соответствовали требованиям фармакопеи и поэтому, согласно общепринятой концепции, должны были бы являться «эквивалентными» в клинических проявлениях. В живом организме таблетированные препараты указанных лекарственных веществ показывали различную активность в зависимости от фирмы, выпустившей их. Стало недостаточным существования только оценочных товароведческих показателей на лекарства, которыми были наводнены все отечественные и зарубежные фармакопеи без исключения. Лекарствоведения, связанная с производством и анализом лекарств, фармация, длительное время оторванная от клиники, опиралась в то время на традиционные положения. Тем самым фармация рассматривала лекарство только как товар, продукт, обладающий набором органолептических свойств (цвет, внешняя форма, поверхность, запах, определенная масса, наличие или отсутствие примесей, качественное и количественное содержание действующего начала), которые также несли ответственность за лечебную эффективность.

Фармация, опираясь на эти постулаты, не могла объяснить вопросы прикладной медицины, в частности, феномен «терапевтической неэквивалентности» лекарств. Однако, новое направление в медицине, химии, биологии, которое получило название «биофармация», смогло не только найти объяснение известным фактам, но и стать основополагающим направлением современного лекарствоведения.

Отправным пунктом биофармации является признание биологического и медицинского значения всех фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарств, и рассмотрение лекарств как сложных физико-химических систем, способных вступать в определенные взаимодействия с биологическими системами.

Биофармацию можно рассматривать как науку, изучающую биологическое действие препаратов в зависимости от их физических, химических свойств, лекарственной формы и технологии приготовления лекарств.

Иллюстративный материал: таблицы, немые карты в виде слайдов.

Литература в приложении 1

Контрольные вопросы:

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной формы. Характеристика таблеток по ГФ РК и ГФ XI изд. (том 2).
2. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?
3. По каким показателям оценивают качество таблеток? Как оценивается внешний вид таблеток? Каково должно быть соотношение между высотой и диаметром таблетки?
4. Что такое средняя масса таблеток? Какие отклонения допускаются в массе отдельных таблеток? По какому показателю также определяется точность дозирования?
5. Каковы требования, предъявляемые к распадаемости таблеток согласно ГФ РК? Как она определяется, в каких приборах?
6. Что понимают под механической прочностью таблеток? Как ее оценивают и в каких приборах?
7. Что такое "тест на растворение"?
8. Перечислите факторы, влияющие на биологическую доступность действующих веществ в таблетках?

ЛЕКЦИЯ №8

6. ТЕМА: Медицинские капсулы. Технологический процесс получения желатиновых капсул. Вспомогательные вещества. Оценка качества капсул.

7. ЦЕЛЬ: Ознакомиться с технологией приготовления желатиновых капсул.

8. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Медицинские капсулы, классификация, определение.
2. Технологическая схема получения желатиновых капсул.
3. Качественное определение капсул, номенклатура.

Капсулы - дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. Предназначены они для приема внутрь, ректально, вагинально и др.

В настоящее время эта лекарственная форма получила широкое распространение в силу ряда преимуществ; точность дозирования, защита лекарственного вещества от

воздействия окружающей среды, маскировка неприятного вкуса и запаха, хороший внешний вид, легкость заглатывания, высокая биологическая доступность, полная механизация и автоматизация процесса производства и др.

Качество капсул во многом определяется пленкообразователями, которых в настоящее время насчитывается свыше 50 наименований: желатин, жиры, парафин, МЦ, КМЦ, полиэтилен, нейлон, ПВХ и др. Основным сырьем для получения капсул остается желатин. Приготовление желатиновой массы в производстве капсул осуществляется двумя способами: с предварительным набуханием желатина и без его набухания. Содержание глицерина и воды влияет на эластичность капсул.

Существует три метода получения желатиновых капсул:

- метод погружения;
- метод прессования;
- капельный метод.

Для окраски капсул используются разрешенные к медицинскому применению красители: тартразин (желтый), двуокись титана (белый), кислотный красный, а также их разнообразные сочетания, позволяющие получать различные оттенки зеленого и изумрудно-зеленого цвета.

Различают два типа капсул: твердые с крышечками и мягкие, с цельной оболочкой. Мягкие капсулы, в свою очередь, делятся на мягкие, полумягкие и полутвердые.

Твердые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных и гранулированных веществ. Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей: корпуса и крышечки; обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров, иногда за счет специальных канав и выступов для обеспечения "замка".

Мягкие капсулы обычно имеют продолговатую, овальную или сферическую форму и бывают различных размеров, вместимостью до 1,5 мл, со швом или без шва. В них капсулируют жидкие или пастообразные лекарственные вещества. Капсулы вместимостью 0,1-0,2 мл, наполненные маслянистыми жидкостями, называют "перлы" или "жемчужины", а с удлиненной шейкой - "тубатины", из которых легко выдавливается содержимое, при отрезании кончика шейки.

4. Иллюстративный материал: таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение медицинской капсулы?
2. Классификация капсул.
3. Методы получения мягких желатиновых капсул.
4. Методы получения твердых желатиновых капсул.
5. Контроль качества медицинских капсул.

ЛЕКЦИЯ №9

1. **ТЕМА:** Растворы для инъекций, изготавливаемые в асептических стерильных условиях. Условия производства. Классы чистоты производственных помещений. Требования GMP.
2. **ЦЕЛЬ:** Сформировать у обучающихся знания об условиях изготовления стерильных лекарственных форм, требованиями GMP.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Общая характеристика стерильных и асептически приготовляемых лекарственных форм.

2. Условия производства. Требования, предъявляемые к оборудованию, помещениям, персоналу, спец. одежде. Классы чистоты производственных помещений.

3. Требования GMP.

К стерильным лекарственным формам и лекарственным формам, требующим асептических условий приготовления, относятся следующие группы ГЛС:

- лекарственные формы для инъекций и инфузий (растворы, эмульсии, суспензии, лиофилизированные порошки);
- глазные лекарственные формы (капли, мази, пленки, примочки);
- лекарственные формы с антибиотиками;
- лекарственные формы для новорожденных;
- наружные стерильные примочки и присыпки;
- таблетки для имплантации и приготовления инъекционных растворов.

Инъекционные растворы в ампулах - жидкая лекарственная форма, предназначенная для парентерального (внутримышечного, подкожного и др.) введения, поэтому к ним предъявляется целый ряд общих требований:

- стерильность;
- стабильность;
- апиrogenность;
- отсутствие механических включений.

К растворам, предназначенным для внутрисосудистого введения (внутривенного, внутриартериального, субарахноидального), также предъявляют дополнительные специальные требования:

- изотоничность;
- изогидричность;
- изоионичность;
- определенная вязкость и ионная сила.

К суспензиям и эмульсиям тоже предъявляется дополнительное требование: они должны обладать высокой степенью дисперсности. К помещениям и технологическому оборудованию, первичной упаковке и т.д. предъявляют особые требования.

В настоящее время в СНГ создано крупное специализированное производство инъекционных форм, включающее около 300 наименований, с общим объемом выпуска более 5 млрд. ампул в год, что составляет 30 % от выпуска других лекарственных форм. Эта цифра имеет тенденцию к увеличению. Широкое распространение ампулированных препаратов объясняется их преимуществами:

- быстрое и полное всасывание лекарственного вещества, при внутрисосудистом введении биологическая доступность препарата является практически стопроцентной, т.е. абсолютная лекарственная форма;
- возможность введения лекарств больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- возможность локального применения;
- возможность замены крови после значительных ее потерь и т.д.

Особые требования в соответствии с Инструкцией GMP предъявляются:

- к производственным помещениям;
- к чистоте воздуха производственных помещений;
- к технологическому оборудованию;
- к сырью и вспомогательным веществам и материалам ;
- к чистоте тары и укупорочных материалов;
- к персоналу и спецодежде.

Требования к материалу специальной технологической одежды персонала ампульного производства

- пыленепроницаемость;
- минимальное ворсоотделение;
- воздухопроницаемость;
- гигроскопичность;
- отсутствие статического электричества;
- возможность стерилизации.

4. Иллюстративный материал: таблицы, немые карты в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Основные группы стерильных и асептическиготавливаемых лекарственных форм.
2. Лекарства для инъекций. Их преимущества и недостатки. Требования, предъявляемые к ним.
3. Что такое асептика? И как она проводится?
4. Какие требования предъявляются к помещениям для производства стерильных лекарственных форм?
5. Сколько классов чистоты производственных помещений?

ЛЕКЦИЯ №10

1. ТЕМА: Стекло и полимерные материалы для производства ампул, флаконов и шприц-тюбиков. Выделка ампул и подготовка их к наполнению.

2. ЦЕЛЬ: Ознакомится с технологическим процессом подготовки ампул к наполнению, научиться проводить анализ ампульного стекла, делать правильные выводы о марке ампульного стекла

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:

1. Химические свойства стекла. Оценка качества ампульного стекла.
2. Подготовка стеклодрота. Выделка ампул из стеклодрота.
3. Подготовка ампул к наполнению. Основные операции и применяемые машины и автоматы.
4. Методы мойки ампул.

Ампула - это небольшой сосуд, позволяющий надежно сохранить стерильность однократной дозы лекарственного вещества или его раствора. Ампулы используют для отпуска различных лекарственных форм для инъекций (растворов, эмульсий, суспензий и др.), а также легколетучих веществ (аммиака, хлористого этила и др.) и некоторых препаратов для наружного применения (5% раствора йода спиртовой).

Требования, предъявляемые к ампульному стеклу

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| 1. Прозрачность | 4. Термическая стойкость |
| 2. Бесцветность | 5. Химическая стойкость |
| 3. Легкоплавкость | 6. Механическая прочность |

Исключительно важную роль играет качество ампульного стекла, которое во многом определяет стабильность водных инъекционных растворов. Оно должно быть прозрачным, легкоплавким, химически и термически стойким. В настоящее время в промышленности применяют для выделки ампул и флаконов для стерильных и асептическиготавливаемых препаратов стекла марки НС-3; НС-1; НС-2; СНС-1 и АБ-1. Иногда для повышения механической и химической стойкости ампульного стекла проводят силиконирование его внутренней поверхности. Силиконы способны покрывать стекло в виде пленки толщиной 6x10 мкм. Обработанная поверхность становится гидрофобной (не смачивается водой), механическая прочность и химическая стойкость ее повышаются. Силиконирование проводят мокрым, сухим или распылительным методами. Ампулы изготавливают из стеклодрота, полученного методом экструзии. Подготовка стеклодрота включает следующие операции: калибровка дрота для получения ампул одного объема, мойка, сушка и предохранительная упаковка стеклодрота. Затем из стеклодрота на автоматах и полуавтоматах карусельного типа выделывают ампулы.

Подготовка ампул к наполнению включает ряд операций. Наиболее ответственной из них являются мойка наружная и мойка внутренняя, так как загрязнения на наружной поверхности ампул могут попасть внутрь при наполнении их растворов вакуумным или пароконденсационным способом.

При сушке ампул достигается одновременно их стерилизация.

4. Иллюстративный материал: справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

5. Литература в приложении 1

6. Контрольные вопросы:

1. Какие марки стекла вы знаете? И их состав и свойства
2. По каким показателям проводят оценку качества ампульного стекла?
3. Из каких операций состоит стадия "Подготовка стеклодрота и выделка ампул"?
4. Из каких операций состоит стадия "Подготовка ампул к наполнению"?
5. С какой целью производят запайку ампул? Перечислите способы

ЛЕКЦИЯ №11

1. **Тема: Стабилизация растворов для инъекций.**

2. **ЦЕЛЬ:** Изучить стабилизацию инъекционного раствора, ампулирования, очистки инъекционных растворов.

3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**

1. Стабилизация растворов для инъекций.

Основная масса инъекционных препаратов представляет собой водные растворы лекарственных веществ. Все они, как правило, нуждаются в ампулах из нейтрального стекла НС-3 и НС-1. Если основу классификации инъекционных растворов составляет важнейший признак - стабильность, то их можно разделить на 2 группы:

- 1) Растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении нуждаются в стабилизаторах и других формах защиты от различных видов деструкции;
- 2) Растворы лекарственных веществ, не нуждающиеся в стабилизации.

Стабильность раствора проверяется химическим анализом качественного и количественного содержания препарата до и после стерилизации, т.к. именно при

тепловой стерилизации и хранения растворы лекарственных веществ могут подвергаться различным изменениям. Чаще всего деструктивные изменения вызываются реакциями гидролиза и окисления, иногда комплексообразования и т.д. Реакции окисления ускоряются в несколько раз под влиянием высокой температуры, света, рН среды, атмосферного и растворенного в воде кислорода. Более 40 % наименований лекарственных веществ, выпускаемых в ампулах требуют стабилизации, которая осуществляется химическими и физическими методами.

Растворы, требующие стабилизации, делят условно на 3 группы:

А. Растворы легкогидролизуемых веществ стабилизируют физическим (используют ампульное стекло только марки НС-3) и химическим способами - добавлением стабилизаторов:

- к растворам солей сильных кислот и слабых оснований (соли азотистых соединений: новокаин и др.; соли алкалоидов) добавляют раствор соляной кислоты 0,1 н.;
- к растворам солей слабых кислот и сильных оснований добавляют натрия гидрокарбонат (никотиновая кислота, натрия сульфат) или раствор едкого натрия 0,1 н. (кофеина-бензоат натрия);
- к растворам солей слабых кислот и слабых оснований добавляют ПАВ (дикаин, производные барбитуровой кислоты стабилизируют твином-80, к другим растворам добавляют пропиленгликоль).

Б. Растворы легкоокисляющихся веществ (новокаионамид, викасол, аскорбиновая кислота, этазол-натрий, сульфацил-натрий и др.) стабилизируют следующими способами:

а) ФИЗИЧЕСКИМИ:

- используют ампульное стекло только марки НС-3;
- используют газовую или паровую защиту;
- заменяют тепловую стерилизацию на стерильное фильтрование.

б) ХИМИЧЕСКИМИ:

- добавление антиоксидантов-стабилизаторов;
- снижение рН среды;
- добавление ВМС.


В. Растворы веществ, склонных к гидролизу и аутоокислению (растворы сердечных гликозидов, некоторых гормонов, ферментов, производных эрготала и др.).

Такие процессы значительно ускоряются при высокой температуре и длительном нагревании. Для таких растворов изменяют режим стерилизации и для сохранения стерильности добавляют бактериостатические консерванты. В качестве консервантов в инъекционных лекарственных формах разрешены к применению:

- хлорбутанолгидрат - 0,05 - 0,5 % (растворы адреналина гидрохлорида 0,1%, коргликона 0,06%; эрготала 0,05%) и др.;
- нипазол, нипагин - 0,1% (растворы конваллятоксина 0,03%, строфантина 0,05% и др.);
- фенол - 0,25-0,5% (инсулиновые препараты);
- мертиолят - 0,01% (гамма-глобулины, вакцины);
- хлороформ - 0,5% (сыворотки).

Существует отдельная группа препаратов, требующих комбинированную защиту. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным, например:

а) раствора морфина гидрохлорида требует введения 0,1 н. раствора соляной кислоты и паровой защиты;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	17стр. из 15	

б) раствор адреналина гидрохлорида готовят в асептических условиях, стабилизируют 0,01 н. раствором соляной кислоты, добавляют 0,1% раствор натрия метабисульфита, изотонируют 0,8% натрия хлорида и консервируют 0,5% раствором хлорбутанолгидрата.

На стабильность инъекционных растворов также влияет строгое соблюдение асептических условий их приготовления, т.к. термическая стерилизация, убивая микроорганизмы, не уничтожает воздействие продуктов их жизнедеятельности, которые могут вызвать различные изменения лекарственного вещества в растворе.

Асептика - это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение попадания в лекарство жизнеспособной микрофлоры.

Соблюдение условий асептики обязательно для всех инъекционных лекарств, независимо от того, подвергаются ли они стерилизации или нет. Ряд препаратов в виде инъекционных растворов не переносят термическую стерилизацию (растворы термолабильных веществ, эмульсии, суспензии). Некоторые лекарства сами обладают бактерицидными свойствами: гексаметилентетрамин, производные фенотиазина - аминазин, дипразин, имизин. В этих случаях растворы готовят строго в асептических условиях. При этом особенно важное значение имеет процесс фильтрования через бактериальные фильтры, при котором полностью удаляются микроорганизмы из раствора, обеспечивая его стерильность и апиrogenность.

Раствор гексаметилентетрамина 40% готовят из препарата более высокого качества, чем обычный фармакопейный (не должен содержать амины, соли аммония, параформ) в асептических условиях, т.к. при повышении температуры происходит гидролиз препарата.

Растворы эуфиллина для инъекций 24% и 2,4% готовят без стабилизаторов из специального препарата с повышенным содержанием этилендиамина. Воду для инъекций дополнительно кипятят. Раствор разливают в токе азота, не стерилизуют.

Раствор эрготала 0,05% готовят в асептических условиях с добавлением хлорбутанолгидрата (консервант), фильтруют, разливают в ампулы в токе диоксида углерода, не стерилизуют.

Не требуют стерилизации внутримышечные масляные суспензии «Бисмоверол» и «Бийохинол», водная суспензия метазиды, эмульсия фенестерина типа М/В, приготовленные в асептических условиях. При диспергировании ультразвуком одновременно обеспечивается стерильность препаратов.

Рассматривая частную технологию инъекционных растворов, следует особо подчеркнуть, что все исходные вещества должны удовлетворять требования ГФ СССР или другой НТД (ГОСТам и т.д.). Исходные вещества должны быть "Сорт для инъекций". Однако выделяется отдельно группа веществ, к чистоте которых даже для "сорта для инъекций" предъявляются повышенные требования. К ним относятся магния сульфата, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат, гидрокарбонат натрия, кофеина-бензоат натрия и др. Для глюкозы и желатина в ГФ СССР введено требование апиrogenности, так как они являются хорошей питательной средой для развития микроорганизмов.

Виды фильтрования растворов в зависимости от размера удаляемых частиц

1. Предварительное фильтрование (грубое)
2. Тонкое фильтрование
3. Микрофильтрование – стерилизующее фильтрование
4. Ультрафильтрование (для получения апиrogenной воды)

5. Гиперфильтрация (обратный осмос)

2. **Иллюстративный материал:** справочные материалы и таблицы в виде слайдов.

3. **Литература в приложении 1**

4. **Контрольные вопросы:**

1. На какие группы делятся растворы лекарственных веществ, требующие стабилизации?
2. Какие растворы требуют комбинированной защиты?
3. Растворы каких лекарственных веществ требуют дополнительную очистку?
4. Как проводится фильтрация с помощью мембранных фильтров?
5. Каковы способы обнаружения механических включений в фильтрате и в ампулах?

ЛЕКЦИЯ №12

1. **Тема: Очистка растворов для инъекций от механических примесей. Фильтрующие установки в заводских условиях.**

2. **ЦЕЛЬ:** Изучить стабилизацию инъекционного раствора, ампулирования, очистки инъекционных растворов.

3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**

1. Очистка растворов для инъекций от механических примесей.
2. Фильтрующие установки в заводских условиях.

Основная масса инъекционных препаратов представляет собой водные растворы лекарственных веществ. Все они, как правило, нуждаются в ампулах из нейтрального стекла НС-3 и НС-1. Если основу классификации инъекционных растворов составляет важнейший признак - стабильность, то их можно разделить на 2 группы:

- 1) Растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении нуждаются в стабилизаторах и других формах защиты от различных видов деструкции;
- 2) Растворы лекарственных веществ, не нуждающиеся в стабилизации.

Стабильность раствора проверяется химическим анализом качественного и количественного содержания препарата до и после стерилизации, т.к. именно при тепловой стерилизации и хранении растворы лекарственных веществ могут подвергаться различным изменениям. Чаще всего деструктивные изменения вызываются реакциями гидролиза и окисления, иногда комплексообразования и т.д. Реакции окисления ускоряются в несколько раз под влиянием высокой температуры, света, рН среды, атмосферного и растворенного в воде кислорода. Более 40 % наименований лекарственных веществ, выпускаемых в ампулах требуют стабилизации, которая осуществляется химическими и физическими методами.

Растворы, требующие стабилизации, делят условно на 3 группы:

А. Растворы легкогидролизующихся веществ стабилизируют физическим (используют ампульное стекло только марки НС-3) и химическим способами - добавлением стабилизаторов:

- к растворам солей сильных кислот и слабых оснований (соли азотистых соединений: новокаин и др.; соли алкалоидов) добавляют раствор соляной кислоты 0,1 н.;
- к растворам солей слабых кислот и сильных оснований добавляют натрия гидрокарбонат (никотиновая кислота, натрия сульфат) или раствор едкого натрия 0,1 н. (кофеина-бензоат натрия);
- к растворам солей слабых кислот и слабых оснований добавляют ПАВ (дикаин, производные барбитуровой кислоты стабилизируют твином-80, к другим растворам добавляют пропиленгликоль).

Б. Растворы легкоокисляющихся веществ (новокаионамид, викасол, аскорбиновая кислота, этазол-натрий, сульфацил-натрий и др.) стабилизируют следующими способами:

а) ФИЗИЧЕСКИМИ:

- используют ампульное стекло только марки НС-3;
- используют газовую или паровую защиту;
- заменяют тепловую стерилизацию на стерильное фильтрование.

б) ХИМИЧЕСКИМИ:

- добавление антиоксидантов-стабилизаторов;
- снижение рН среды;
- добавление ВМС.

В. Растворы веществ, склонных к гидролизу и аутоокислению (растворы сердечных гликозидов, некоторых гормонов, ферментов, производных эрготала и др.).

Такие процессы значительно ускоряются при высокой температуре и длительном нагревании. Для таких растворов изменяют режим стерилизации и для сохранения стерильности добавляют бактериостатические консерванты. В качестве консервантов в инъекционных лекарственных формах разрешены к применению:

- хлорбутанолгидрат - 0,05 - 0,5 % (растворы адреналина гидрохлорида 0,1%, коргликона 0,06%; эрготала 0,05%) и др.;
- нипазол, нипагин - 0,1% (растворы конваллятоксина 0,03%, строфантина 0,05% и др.);
- фенол - 0,25-0,5% (инсулиновые препараты);
- мертиолят - 0,01% (гамма-глобулины, вакцины);
- хлороформ - 0,5% (сыворотки).

Существует отдельная группа препаратов, требующих комбинированную защиту. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным, например:

а) раствора морфина гидрохлорида требует введения 0,1 н. раствора соляной кислоты и паровой защиты;

б) раствор адреналина гидрохлорида готовят в асептических условиях, стабилизируют 0,01 н. раствором соляной кислоты, добавляют 0,1% раствор натрия метабисульфита, изотонируют 0,8% натрия хлорида и консервируют 0,5% раствором хлорбутанолгидрата.

На стабильность инъекционных растворов также влияет строгое соблюдение асептических условий их приготовления, т.к. термическая стерилизация, убивая микроорганизмы, не уничтожает воздействие продуктов их жизнедеятельности, которые могут вызвать различные изменения лекарственного вещества в растворе.

Асептика - это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение попадания в лекарство жизнеспособной микрофлоры.

Соблюдение условий асептики обязательно для всех инъекционных лекарств, независимо от того, подвергаются ли они стерилизации или нет. Ряд препаратов в виде инъекционных растворов не переносят термическую стерилизацию (растворы термолабильных веществ, эмульсии, суспензии). Некоторые лекарства сами обладают бактерицидными свойствами: гексаметилентетрамин, производные фенотиазина - аминазин, дипразин, имизин. В этих случаях растворы готовят строго в асептических условиях. При этом особенно важное значение имеет процесс фильтрования через бактериальные фильтры, при котором полностью удаляются микроорганизмы из раствора, обеспечивая его стерильность и апиrogenность.

Тонкая очистка достигается использованием соответствующих фильтрующих средств в виде глубинных (целлюлозно-асбестовые, материалы из полимерных волокон,

стекло в виде спекшегося порошка или волокон, фарфор) и мембранных фильтров ("Владипор"- из ацетата целлюлозы типа МФА). Стерилизующее фильтрование осуществляется в установках, основными частями которых являются фильтр-держатель и фильтрующая среда (фильтрующий материал).

Раствор гексаметилентетрамина 40% готовят из препарата более высокого качества, чем обычный фармакопейный (не должен содержать амины, соли аммония, параформ) в асептических условиях, т.к. при повышении температуры происходит гидролиз препарата.

Растворы эуфиллина для инъекций 24% и 2,4% готовят без стабилизаторов из специального препарата с повышенным содержанием этилендиамина. Воду для инъекций дополнительно кипятят. Раствор разливают в токе азота, не стерилизуют.

Раствор эрготала 0,05% готовят в асептических условиях с добавлением хлорбутанолгидрата (консервант), фильтруют, разливают в ампулы в токе диоксида углерода, не стерилизуют.

Не требуют стерилизации внутримышечные масляные суспензии «Бисмоверол» и «Бийохинол», водная суспензия метазиды, эмульсия фенестерина типа М/В, приготовленные в асептических условиях. При диспергировании ультразвуком одновременно обеспечивается стерильность препаратов.

Рассматривая частную технологию инъекционных растворов, следует особо подчеркнуть, что все исходные вещества должны удовлетворять требования ГФ СССР или другой НТД (ГОСТам и т.д.) . Исходные вещества должны быть "Сорт для инъекций". Однако выделяется отдельно группа веществ, к чистоте которых даже для "сорта для инъекций" предъявляются повышенные требования. К ним относятся магния сульфата, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат, гидрокарбонат натрия, кофеина-бензоат натрия и др. Для глюкозы и желатина в ГФ СССР введено требование апиrogenности, так как они являются хорошей питательной средой для развития микроорганизмов.

Лекарственные вещества, требующие специальной очистки, можно классифицировать на две группы:

1. Магния сульфат, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин и др.
 - а) их растворы должны быть очищены от примесей солей железа, марганца и т.д.
 - б) их растворы готовят без стабилизаторов.
2. Глюкоза, желатин:
 - а) их растворы должны быть очищены от пирогенных, красящих и белковых веществ, а также солей металлов.
 - б) их растворы обязательно стабилизируют.

Пирогены не могут быть разрушены или удалены ни одним методом стерилизации, поэтому их апиrogenность обеспечивается использованием апиrogenных компонентов (растворителей, лекарственных веществ и т.д.) и строгим соблюдением требований асептики при приготовлении растворов.

Для удаления пирогенных веществ из этих растворов могут быть использованы химические, физико-химические и энзиматические методы очистки. Наиболее доступным и достаточно эффективным методом является обработка растворов активированным углем (0,1 %), который адсорбирует не только пирогенные и красящие вещества, но и примеси солей и гидроксидов металлов в виде коллоидных частиц и механических

загрязнений. Для этого применяют активированный уголь марки "А", предварительно обработанный раствором хлористоводородной кислоты и тщательно промытый водой.

Если раствор подвергают обработке активированным углем, то лекарственное вещество растворяют не во всем объеме воды. Оставшееся количество воды используют для промывания угля на фильтре. Однако не все растворы можно обрабатывать активированным углем. Некоторые препараты (алколоиды, их синтетические заменители, гексаметилентетрамин и др.) могут частично или полностью адсорбироваться на активированном угле.

Виды фильтрования растворов в зависимости от размера удаляемых частиц

1. Предварительное фильтрование (грубое)
2. Тонкое фильтрование
3. Микрофильтрование – стерилизующее фильтрование
4. Ультрафильтрование (для получения апиrogenной воды)
5. Гиперфильтрование (обратный осмос)
3. **Иллюстративный материал:** справочные материалы и таблицы в виде слайдов.
4. **Литература в приложении 1**
5. **Контрольные вопросы:**
6. На какие группы делятся растворы лекарственных веществ, требующие стабилизации?
7. Какие растворы требуют комбинированной защиты?
8. Растворы каких лекарственных веществ требуют дополнительную очистку?
9. Как проводится фильтрование с помощью мембранных фильтров?
10. Каковы способы обнаружения механических включений в фильтрате и в ампулах?

ЛЕКЦИЯ №13

1. ТЕМА: Способы наполнения ампул. Запайка ампул. Стерилизация растворов для инъекций.

2. ЦЕЛЬ: Ознакомится со способами наполнения, запайки ампул. Изучить процессы стерилизации ее назначение, методы.

3. ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Способы наполнения ампул раствором. Применяемые аппараты, их устройство, принцип работы, преимущества и недостатки.
2. Способы запайки ампул и контроль качества запайки.
3. Способы стерилизации ампулированных растворов. Применяемое оборудование.
4. Оценка качества ампулированных препаратов. Аппаратура.

Основные операции стадии «Ампулирование»:

1. Наполнение ампул раствором
2. Освобождение капилляров от раствора
3. Запайка капилляров ампул
4. Укладка ампул в кассеты
5. Контроль качества запайки капилляров

Основные способы заполнения ампул инъекционным раствором:

1. Вакуумный (точность наполнения $\pm 15\%$)
2. Паро-конденсационный (точность наполнения $\pm 2\%$)
3. Шприцевой (точность наполнения $\pm 2\%$)

Способы удаления раствора из капилляров ампул:

1. Отсасывание под вакуумом
2. Продавливание под давлением
3. Обработка струей пара

Способы запайки капилляров ампул:

1. Оплавлением капилляров с помощью машины Резепина ленточного типа – в основном для ампул, заполненных вакуумным и паро-конденсационным способами
2. Оттяжкой капилляров – в основном для ампул, заполненных шприцевым способом
3. Электронагревом с помощью нихромового электрического нагревателя – когда недопустим контакт с открытым пламенем (раствор содержит легколетучие горючие компоненты)
4. Укупорка пластмассой (поливинилбутиролом) – когда вообще недопустим нагрев.

Способы контроля качества запайки капилляров ампул:

1. Вакуумный
2. Под повышенным давлением
3. Оптико-визуальный

Стерилизация - это процесс уничтожения жизнеспособных микроорганизмов в объекте (в лекарстве), однако она не уничтожает продукты их жизнедеятельности (токсины или пирогенные вещества), которые вызывают пирогенную реакцию организма.

Методы стерилизации делятся на 3 группы:

1. Механическая стерилизация - стерильная фильтрация;
2. Химическая - газовая (смесь диоксида углерода и этиленоксида /1:9/;
- с помощью химических веществ консервантов (бактерицидных - для помещений и бактериостатических - для лекарственных форм);
3. Физическая:
 - радиационная (гамма-лучами);
 - токами высокой частоты (ТВЧ);
 - ультразвуковая;
 - УФ - лучами (бактерицидные лампы);
 - тепловая или термическая:
 - а) ИК - лучами;
 - б) автоклавирование под давлением;
 - в) текучим паром;
 - г) тиндализация;
 - д) сухим жаром.

Оценка качества ампулированных препаратов

1. Контроль стерильности – микробиологическим методом (посев на питательные среды). Для антибактериальных препаратов используют предварительное введение инактиваторов.
2. Контроль апиrogenности – биологическим методом (путем введения раствора препарата в ушную вену кроликов и регистрации изменения температуры тела). Обязательная проверка для ампул с раствором, объем которых 5 мл и больше.
3. Контроль стабильности – химическим анализом (качественное и количественное определение в соответствии с частными статьями).

4. Нормирование объема наполнения ампул – с помощью калибровочного шприца. Для ампул до 5 мл допустимое отклонение $\pm 5\%$, свыше 5 мл – $\pm 3\%$.
4. **Иллюстративный материал:** немые карты и таблицы в виде слайдов.
5. **Литература в приложении 1**
6. **Контрольные вопросы:**
 1. Перечислите способы наполнения ампул?
 2. Перечислите способы запайки ампул? Как оценивается качество запайки ампул?
 3. Как проводится оценка качества ампулированных препаратов.
 4. Какие способы стерилизации?
 5. Какие автоматы используются для наклеивания этикеток на ампулы?

ЛЕКЦИЯ № 14

1. **ТЕМА: Инфузионные лекарственные формы. Классификация. Технология получения. Технология BFS – «выдувание- наполнение - запаивание».**
2. **ЦЕЛЬ:** Изучить особенности технологии приготовления инфузионных и глазных лекарственных препаратов в фармацевтической промышленности.
3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**
 1. Классификация инфузионных лекарственных форм.
 2. Особенности технологии производства, используемое оборудование.
 3. Классификация глазных лекарственных форм.
 4. Технология приготовления глазных лекарственных форм. Аппаратура.

Инфузионные растворы являются самой сложной группой инъекционных лекарственных форм. К ним относятся так называемые физиологические растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов, не вызывая существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называются кровезамещающими жидкостями.


При различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей крови, шоком, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния организма, возникает необходимость введения в кровяное русло значительных объемов инфузионных растворов.

В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные растворы подразделяют на 6 групп:

В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные растворы подразделяют на 6 групп:

Гемодинамические или противошоковые препараты. Предназначены для лечения шока различного происхождения, восполнения объема циркулирующей крови и восстановления нарушений гемодинамики. К данной группе относятся – полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, реоглюман и др. Часто к противошоковым растворам добавляют этанол, бромиды, барбитураты, наркотические вещества, нормализующие возбуждение и торможение центральной нервной системы; глюкозу, активирующую окислительно-восстановительные процессы организма.

Дезинтоксикационные растворы. Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма (инфекционные заболевания, обширные ожоги, почечная и печеночная недостаточность, отравление различными ядовитыми

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казакстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	24стр. из 15	

веществами и др.). Для их лечения необходимы целенаправленные дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны связываться с токсинами и быстро выводиться из организма. К таким соединениям относятся [поливинилпирролидон](#), спирт поливиниловый, гемодез, полидезнеогемодез, глюконеодез, энтеродез и др.

Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия. Такие растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванной диареей, при отеках мозга, токсикозах и т.д. К ним относятся солевые [инъекционные](#) растворы 0,9% и 10% растворы натрия хлорида, растворы Рингера и Рингера-Локка, жидкость Петрова, 4,5-8,4% растворы натрия гидрокарбоната, 0,3-0,6% раствор калия хлорида и др.

Препараты для парентерального питания. Они служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям, особенно после операционных вмешательств, при коматозных состояниях больного, когда он не может принимать пищу естественным путем и т.д. Представителями данной группы являются раствор глюкозы 40%, гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, фибриносол, липостабил, липидин, липофундин, интролипид, аминокфосфатид и др.

Растворы с функцией переноса кислорода. Они предназначены для восстановления дыхательной функции крови, к ним относят перфторуглеродные соединения. Эта группа [инфузионных](#) препаратов находится в стадии изучения и развития.

Растворы комплексного действия или полифункциональные. Эти препараты, обладающие широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько выше перечисленных функций.

Глазные лекарственные формы характеризуются тем, что предназначены для нанесения лекарственных средств на слизистую оболочку глаза, которая является самой чувствительной из всех слизистых организма. Защитными барьерами глаза являются слезная жидкость и эпителий роговой оболочки. Слезная жидкость содержит лизоцим – фермент белковой природы, который лизирует микроорганизмы, попадающие в глаз. При заболеваниях глаза резко уменьшается количество лизоцима, и глаз становится беззащитным. По этой причине все глазные лекарственные формы должны быть стерильны. Стерилизацию глазных лекарственных форм проводят в соответствии с требованиями НД.

На сегодняшний день лучшей технологией асептического производства фармацевтических продуктов, признанной во всём мире, является технология BFS (Blow-Fill-Seal, или «Выдувание-наполнение-запаивание»). Она обеспечивает высокую стерильность растворов, а также одновременный выдув флакона, вливание раствора во флакон и его запаивание.

Технология

- Асептический BFS-процесс объединяет в одну операцию выдув полимерной ёмкости для лекарственного препарата, её стерильное наполнение и герметичное запаивание. Эти процессы выполняются за один рабочий цикл, который занимает от 10 до 18 секунд.
- В системе BFS автоматизированы все необходимые действия; режим работы полностью исключает вмешательство персонала завода в зоны формирования, наполнения и герметизации.

- Лекарственное средство помещается в контейнер автоматически на стадии заполнения и сразу герметизируется термическим свариванием. Это обеспечивает абсолютную стерильность готового продукта и, как следствие, - гарантию безопасности для пациентов
- Оборудование ведущего европейского производителя - компании Rommelag (Швейцария).
Преимущества
- Минимальное вмешательство человека в процесс производства.
- Высокий уровень стерильности.
- Экологическая безопасность: любые выбросы в процессе производства сводятся к нулю.
- Личная безопасность: использование ёмкостей BFS абсолютно безопасно, по сравнению с упаковками из стекла.
- Удобство транспортировки: вес полиэтиленовой упаковки значительно ниже стеклянной.
- Препараты в упаковке BFS практически не поддаются фальсификации.
- Большая производительность по сравнению с традиционными технологиями.
- Высокий уровень безопасности, гарантия для потребителя - главное преимущество применения данной технологии в современной фармацевтической промышленности.

5. **Иллюстративный материал:** Таблицы, немые карты в виде слайдов.

6. **Литература в приложении 1**

7. **Контрольные вопросы:**

1. Технология BFS.
2. Преимущества этой технологии.
3. Материал упаковки.
4. Инфузионные лекарственные формы. Классификация.

ЛЕКЦИЯ № 15

1. **ТЕМА: Особенности приготовления глазных лекарственных форм. Требования предъявляемые к ним.**

2. **ЦЕЛЬ:** Изучить особенности технологии приготовления инфузионных и глазных лекарственных препаратов в фармацевтической промышленности.

3. **ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ:**


1. Классификация глазных лекарственных форм.
2. Технология приготовления глазных лекарственных форм. Аппаратура.

Инфузионные растворы являются самой сложной группой инъекционных

Глазные лекарственные формы характеризуются тем, что предназначены для нанесения лекарственных средств на слизистую оболочку глаза, которая является самой чувствительной из всех слизистых организма. Защитными барьерами глаза являются слезная жидкость и эпителий роговой оболочки. Слезная жидкость содержит лизоцим – фермент белковой природы, который лизирует микроорганизмы, попадающие в глаз. При заболеваниях глаза резко уменьшается количество лизоцима, и глаз становится беззащитным. По этой причине все глазные лекарственные формы должны быть стерильны. Стерилизацию глазных лекарственных форм проводят в соответствии с требованиями НД.

Глазные лекарственные формы - особая группа лекарственных форм, отличающихся способом их применения: инсталляция на слизистую оболочку глаза.

Особенностью слизистой оболочки глаза является наибольшая чувствительность в сравнении со всеми слизистыми оболочками организма. Она резко реагирует на внешние

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	26стр. из 15	

раздражители: механические включения, несоответствие осмотического давления и значения рН вводимых в глаз лекарственных препаратов осмотическому давлению и значению рН слезной жидкости.

Слезная жидкость служит защитным барьером для микроорганизмов. У здорового глаза она бактерицидна, что объясняется наличием лизоцима. Однако при патологических состояниях глаза содержание лизоцима в слезной жидкости значительно снижается.

Другим защитным барьером для микроорганизмов служит эпителий роговой оболочки. Если же этот барьер поврежден, то некоторые микроорганизмы быстро размножаются, вызывая тяжелые заболевания, в том числе потерю зрения.

Таким образом, для приготовления глазных лекарственных форм необходимо учитывать анатомические, физиологические и биохимические особенности органа зрения, а также факторы, влияющие на терапевтическую активность этой группы лекарственных форм.

Классификация глазных лекарственных форм Глазные лекарственные формы разделяют на четыре вида:


- капли;
- растворы;
- мази;
- пленки.

3. **Иллюстративный материал:** Таблицы, немые карты в виде слайдов.

4. **Литература в приложении 1**

5. **Контрольные вопросы:**

1. Классификация инфузионных растворов.
2. Глазные лекарственные формы. Классификация, номенклатура.
3. Методы стерилизации.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	27стр. из 15	

Приложение 1

Литература

Основная


1. Дәрілердің өндірістік технологиясы: оқу құралы / Б.А.Сағындықова-«АҚНҰР» баспасы, 2024 том 1, 306 бет
2. Дәрілердің өндірістік технологиясы: оқу құралы / Б.А.Сағындықова-«АҚНҰР» баспасы, 2024 том 2, 413 бет
3. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Т. 1 : учебник: в 2-х томах / под ред. И. И. Краснюка [и др.]. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2020. - 352 с.
4. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Т. 2: учебник: в 2-х томах / под ред. И. И. Краснюка [и др.]. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2022. - 448 с.: ил.
5. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянкин А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства.-Т.2. – М.: Издательство БИНОМ, 2013.- 480 с., ил.
https://vk.com/doc229684649_441671126?hash=e0fZH4p1iGlzEbAphSpmyzzcXUQDLf9I8O5jTuEcjMo
6. Гаврилов, А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учебник / А. С. Гаврилов. - 2-е изд., перераб. ; М. : ГЭОТАР - Медиа, 2016. - 760 с.

Дополнительная:

1. Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопея. – Басылым 3. – Алматы, 2014. – Баспа үй: Жібек Жолы. – 872 б.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т 3. монография - Алматы: Изд. дом "Жибекжолы", 2014.
3. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям. / Быков В.А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н./ – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009.- 304 с.

Интернет ресурс:

1. Электронная библиотека ЮКМА - <https://e-lib.skma.edu.kz/genres>
2. Республиканская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) – <http://rmebrk.kz/>
3. Цифровая библиотека «Акнурпресс» - <https://www.aknurpress.kz/>
4. Электронная библиотека «Эпиграф» - <http://www.elib.kz/>

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра технологии лекарств	044-43/11 - (2024-25)	
Лекционный комплекс «Промышленная технология лекарств-1»	28стр. из 15	

5. Эпиграф - портал мультимедийных учебников
<https://mbook.kz/ru/index/>
6. ЭБС IPR SMART <https://www.iprbookshop.ru/auth>
7. Информационно-правовая система «Заң» - <https://zan.kz/ru>
8. Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/>
9. Омарова Р.А. Процессы и аппараты химико-фармацевтического производства. Учебник. 2020 <https://aknurpress.kz/login>
10. Омарова Р.А. Химиялық және фармацевтикалық өндіріс процестері мен құрылғылары Оқулық 2020 <https://aknurpress.kz/login>