

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



**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ИТОГОВОМУ МОДУЛЬНОМУ
КОНТРОЛЮ И ГОСУДАРСТВЕННОЙ АТТЕСТАЦИИ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ»**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ ДНЕВНОГО И ЗАОЧНОГО ОТДЕЛЕНИЯ СПЕЦИ-
АЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»**

Харьков 2016

УДК: 615.014:615.45(072)

Авторы: Рубан Е. А., Хохлова Л. М., Криктивная И. А.

Рецензенты: доктор фармац. наук, профессор Н. А. Казаринов
доктор фармац. наук, профессор Т. Г. Ярних

Учебное пособие для подготовки к итоговому модульному контролю и Государственной аттестации по дисциплине «Промышленная технология лекарственных средств» для студентов дневного и заочного отделения специальности «Фармация» / Под ред. Е. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 58 с.

В учебном пособии приведен перечень теоретических вопросов, вопросов самостоятельной работы, расчетных задач и практических навыков, которыми нужно овладеть при изучении курса «Промышленная технология лекарственных средств» с целью усвоения студентами теоретического материала и приобретения практических умений и навыков, необходимых для дальнейшей профессиональной деятельности.

Предназначено для аудиторной и внеаудиторной работы студентов специальности «Фармация» при подготовке к итоговым модульным контролям и Государственной аттестации по дисциплине ПТЛС.

Содержание

Список сокращений.....	4
Предисловие.....	5
Перечень теоретических вопросов к итоговому модульному контролю...	6
Перечень ситуационных и расчетных задач для итогового модульного контроля.....	15
Перечень технологических схем производства фармацевтических препаратов.....	28
Примеры расчетных задач для Государственной аттестации по промышленной технологии лекарственных средств.....	29
Перечень практических навыков к Государственному экзамену по дисциплине «Промышленная технология лекарственных средств» с объяснениями их выполнения.....	36
Эталон ответа на практически ориентированное задание билета ГЭК.....	53
Список литературы.....	54

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GMP – Good Manufacturing Practice (Надлежащая производственная практика)

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БАВ – биологически-активные вещества

ВМС – высокомолекулярные соединения

ВНИИФ – Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ГЭК – Государственная экзаменационная комиссия

ЛРС – лекарственное растительное сырье

НД – нормативная документация

ПЭО – полиэтиленоксид

ПРЕДИСЛОВИЕ

В процессе промышленного производства лекарственных средств молодой специалист должен не только обладать теоретическими знаниями, полученными во время обучения в высшем учебном заведении, но и иметь достаточные практические навыки в области производства лекарственных средств (ЛС). Промышленная технология лекарственных средств (ПТЛС) – одна из профильных дисциплин в системе высшего фармацевтического образования, которая является базовой в подготовке провизора-технолога. В настоящее время учебный процесс подготовки будущих провизоров осуществляется по кредитно-модульной системе согласно требованиям Болонского процесса. Кафедрой заводской технологии лекарств была разработана типовая программа по дисциплине «Промышленная технология лекарственных средств» (2012), издан Практикум по ПТЛС, в котором для подготовки к лабораторным занятиям приведены:

- информационный материал по каждой теме занятия и технология основных групп ЛС промышленного производства;
- вопросы для самоподготовки и контрольные вопросы;
- учебные задачи с объяснением их решения;
- контрольные задачи;
- образцы технологических схем производства ЛС.

В данном учебном пособии рассматриваются теоретические вопросы и вопросы для самостоятельного изучения, перечень задач и технологических схем производства ЛС, входящие в состав билетов итоговых модульных контролей (ИМК) и примеры практически ориентированных задач билетов ГЭК по дисциплине ПТЛС.

Важной составляющей учебного пособия является перечень практических навыков по ПТЛС с подробным описанием их выполнения и рисунками используемого оборудования, что поможет студентам хорошо подготовиться к сдаче ИМК и государственных экзаменов.

ПЕРЕЧЕНЬ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ К ИТОГОВОМУ МОДУЛЬНОМУ КОНТРОЛЮ

Нормативная документация. Материальный баланс

1. Сущность и значение материального баланса.
2. Разделы промышленного регламента.
3. Нормативная документация в производстве ЛС.
4. Производство ЛС согласно правилам GMP.
5. Главные элементы GMP.
6. Классы чистоты (помещений, воздушной среды) согласно правилам GMP.

Экстракционные препараты

7. Теоретические основы экстрагирования. Молекулярная и конвективная диффузия.
 - 7.1. Основные стадии массопередачи БАВ из сырья с клеточной структурой.
 - 7.2. Основные факторы влияния на полноту и скорость экстрагирования.
8. Характеристика и классификация настоек.
9. Способы получения настоек.
10. Подготовка сырья и экстрагента при производстве настоек.
11. Мацерация и дробная мацерация. Используемое оборудование.
12. Производство настоек методом перколяции.
13. Последовательность операций при перколяции. Используемое оборудование.
14. Приготовление настоек методом растворения экстрактов.
15. Методы интенсификации процесса экстракции.
16. Очистка настоек.
17. Контроль качества настоек.
18. Фасовка, упаковка и маркировка настоек.
19. Хранение настоек.
20. Способы получения медицинского этилового спирта.
21. Выражение концентрации этанола.
22. Методы и приборы для определения концентрации этанола:
 - с помощью стеклянного спиртометра;
 - с помощью металлического спиртометра;
 - по плотности – денсиметром (ареометром), пикнометром;
 - рефрактометрично;
 - по величине поверхностного натяжения.
23. Правила и формулы разведения этанола при приготовлении водно-спиртовых растворов.
24. Учет и хранение этанола на химико-фармацевтических предприятиях.
25. Способы рекуперации этанола:

- рекуперация этанола вытеснением его водой из отработанного сырья;
 - перегонкой отработанного сырья с водяным паром.
26. Цель и сущность ректификации этанола.
 27. Строение ректификационной установки.
 28. Типы ректификационных колонн.
 29. Характеристика и классификация экстрактов.
 30. Стадии в производстве жидких экстрактов. Соотношение сырье : экстрагент.
 31. Методы получения вытяжек в производстве жидких экстрактов.
 32. Ускоренная дробная мацерация по типу ВНИИФ.
 33. Перколяция в производстве жидких экстрактов.
 34. Реперколяция, ее модификации и преимущества.
 35. Способы получения жидких экстрактов-концентратов для приготовления настоев и отваров.
 36. Очистка вытяжек.
 37. Типы фильтров для фильтрования водно-спиртовых вытяжек.
 38. Контроль качества жидких экстрактов.
 39. Определение и характеристика густых и сухих экстрактов.
 40. Стадии производства густых экстрактов.
 41. Стадии производства сухих экстрактов.
 42. Экстрагенты, применяемые в производстве густых и сухих экстрактов. Требования к ним.
 43. Особенности экстрагирования в производстве эфирных и хлороформных экстрактов. Используемое оборудование и принцип его работы.
 44. Применение сжиженных газов в производстве густых и сухих экстрактов.
 45. Способы очистки густых и сухих экстрактов.
 46. Сгущение вытяжек. Оборудование и принцип его работы.
 47. Сушка вытяжек. Оборудование и принцип его работы.
 48. Стандартизация густых и сухих экстрактов.
 49. Упаковка и хранение густых и сухих экстрактов.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- процессы и аппараты в фармацевтической технологии;
- препараты из животного сырья;
- препараты из свежего растительного сырья;
- способы производства этанола;
- экстракты-концентраты;
- масляные экстракты;
- максимально очищенные субстанции;
- сиропы;
- эфирные масла;
- биогенные стимуляторы;
- комплексная переработка растительного сырья;

- интенсификация процесса экстрагирования в производстве фитохимических препаратов.

Препараты для парентерального применения

50. Типы ампул и их основные особенности.
51. Изготовления ампул и их дальнейшая обработка.
52. Оборудование для вскрытия ампул.
53. Параметры оценки качества ампульного стекла.
54. Химическая стойкость ампульного стекла.
55. Классы ампульного стекла.
56. Термическая стойкость ампульного стекла.
57. Остаточное напряжение ампульного стекла и способы ее устранения.
58. Способы мойки ампул.
59. Сушка и стерилизация ампул.
60. Формирование флаконов. Подготовка их к наполнению.
61. Производство инъекционных растворов. Технологическая схема производства.
62. Способы получения воды очищенной для инъекций. Оборудование.
63. Изготовление инъекционных растворов. Оборудование.
64. Характеристика группы веществ, требующих химической стабилизации.
65. Механизмы действия стабилизаторов.
66. Механизмы действия прямых антиоксидантов.
67. Механизмы действия непрямых антиоксидантов.
68. ВМС, применяемых для стабилизации инъекционных растворов.
69. Влияние рН и тяжелых металлов на скорость окислительных реакций.
70. Методы удаления кислорода из растворителей, используемых в производстве инъекционных растворов.
71. Применение консервантов.
72. Способы очистки инъекционных растворов: друк-фильтры, нутч-фильтры, мембранные фильтры. Установки. Принципы их работы.
73. Способы наполнения ампул инъекционными растворами. Оборудование.
74. Способы запайки ампул. Оборудование. Способы стерилизации инъекционных растворов в ампулах и флаконах.
75. Классы чистоты помещений.
76. Требования GMP к чистым помещениям класса А и В.
77. Требования, предъявляемые к технологическому процессу, оборудованию и персоналу, работающему в чистых зонах.
78. Характеристика растворов для инъекций, содержащих термолабильные вещества, их номенклатура.
79. Комплекс мероприятий, обеспечивающий создание асептических условий.
80. Особенности производства инъекционных растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации и контроль их качества.
81. Стерильная фильтрация. Типы бактериальных фильтров.

82. Требования к помещениям для производства лекарств в асептических условиях.
83. Классификация стерильных ЛС для парентерального применения согласно ГФУ.
84. Классификация инфузионных лекарственных растворов.
85. Изотонирование инъекционных растворов.
86. Понятие осмоляльности и осмолярности растворов.
87. Методы расчета изотоничности растворов.
88. Изогидричность инъекционных растворов. Способы достижения изогидричности растворов.
89. Изионичность инъекционных растворов.
90. Вязкость инфузионных растворов, ее значение.
91. Концентраты для внутривенных инфузий.
92. Порошки и лиофилизированные лекарственные формы для внутривенных инфузий.
93. Растворители для приготовления инфузионных ЛС.
94. Стабилизация лекарственных растворов.
95. Основные стадии производства инфузионных растворов.
96. Приготовление и очистка инфузионных растворов.
97. Стерилизация инфузионных ЛС.
98. Упаковка, маркировка готовой продукции при производстве препаратов для парентерального применения.
99. Классификация глазных лекарственных форм.
100. Требования ГФУ, предъявляемые к глазным лекарственным формам.
101. Вспомогательные вещества, используемые в производстве глазных лекарственных форм.
102. Способы стерилизации глазных лекарственных форм.
103. Производство глазных капель по технологии «Ботлпак».
104. Упаковки глазных лекарственных форм.
105. Контроль качества глазных лекарственных форм.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- подготовка стеклодрота для изготовления ампул; используемое оборудование;
- фармацевтические растворы; растворители для изготовления жидких ЛС; проблемы качества исходных АФИ и вспомогательных веществ;
- производство эмульсий, суспензий и порошков для парентерального применения;
- инновационные виды упаковки для инъекционных и инфузионных растворов (преднаполненные шприцы, полимерные контейнеры, пакеты для ирригационных растворов и др.);
- создание современных ЛС для применения в офтальмологии и отоларингологии.

Фармацевтические препараты, находящиеся под давлением

106. Классификация фармацевтических аэрозолей по способу применения.
107. Характеристика аэрозольных баллонов. Типы клапано-распылительных систем.
108. Аэрозольные упаковки. Устройство клапана.
109. Пропеленти, их назначение. Классификация. Технологическая схема производства ЛС в аэрозольных упаковках. Контроль качества согласно ГФУ.
110. Факторы, влияющие на распределение и локализацию аэрозольных частиц в дыхательных путях.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- современные аэрозольные упаковки-небулайзеры; ассортимент современных аэрозольных препаратов, которые выпускаются в Украине.

Физико-химические и технологические свойства порошков и гранулятов.

Таблетки. Дразже и гранулы

111. Определение размера и формы частиц порошков.
112. Цель и метод определения фракционного состава порошка и гранул.
113. Влияние размера частиц порошка и гранул на процесс таблетирования.
114. Влияние влагосодержания порошков на процесс прессования.
115. Определение насыпной, истинной и относительной плотности порошков.
116. Влияние физико-химических свойств на насыпную плотность.
117. Пористость порошкообразной массы.
118. Определение текучести.
119. Влияние текучести на процесс таблетирования.
120. Прессуемость порошкообразных материалов.
121. Значение давления выталкивания при производстве таблеток.
122. Определение таблеток как лекарственной формы. Классификация таблеток.
123. Характеристика таблеток как лекарственной формы. Виды и группы таблеток.
124. Сущность прямого прессования.
125. Положительные и отрицательные стороны прямого прессования.
126. Основные направления производства таблеток прямым прессованием.
127. Стадии технологического процесса получения таблеток прямым прессованием.
128. Характеристика физико-химических и технологических свойств лекарственных веществ, подвергающихся прямому прессованию без добавления вспомогательных веществ.
129. Характеристика и номенклатура вспомогательных веществ в производстве таблеток прямым прессованием.
130. Цель грануляции при производстве таблеток.

131. Основные типы грануляции.
132. Влажная грануляция. Положительные и отрицательные стороны данного процесса.
133. Способы структурной грануляции.
134. Случаи использования сухой грануляции.
135. Группы вспомогательных веществ в производстве таблеток.
136. Наполнители и их роль в производстве таблеток.
137. Связующие вещества и их ассортимент.
138. Назначение разрыхляющих веществ, их классификация и номенклатура.
139. Антифрикционные вещества, их количество и назначение.
140. Влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность таблеток.
141. Стадии производства таблеток с предварительной грануляцией.
142. Аппаратурное оснащение в производстве таблеток на стадии получения массы для таблетирования.
143. Цель нанесения покрытий на таблетки.
144. Виды покрытий и технология их нанесения.
145. Вспомогательные вещества, применяемые в покрытии таблеток оболочками.
146. Суспензионный метод дражирования, его преимущества.
147. Требования к геометрической форме таблеток-ядер при дражировании.
148. Параметры, влияющие на процесс покрытия таблеток оболочками при дражировании.
149. Пленочные покрытия. Типы и свойства. Способы нанесения.
150. Прессованные покрытия. Стадии технологического процесса и оборудование.

Вопросы из самостоятельной подготовки:

- классификация порошков по составу, способу использования, характеру дозирования; основные правила изготовления порошков;
- теоретические основы таблетирования; типы и принцип работы таблеточных машин; новые вспомогательные вещества, которые используют в производстве таблеток;
- виды современного оборудования, используемое для нанесения оболочек на таблетки; драже и гранулы как ЛС; вспомогательные вещества, используемые в их производстве, технология получения;
- контроль качества гранул и драже;
- достижения и пути совершенствования технологии производства твердых лекарственных форм: терапевтические лекарственные системы с модифицированным высвобождением АФИ; многослойные таблетки; таблетки с ионитами; быстрорастворимые таблетки.

Капсулы

151. Определение капсул как лекарственной формы.
152. Виды капсул, их назначение.

153. Методы изготовления капсул.
154. Характеристика мягких желатиновых капсул. Тубатины.
155. Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул.
156. Характеристика твердых желатиновых капсул.
157. Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул.
158. Контроль качества капсул согласно ГФУ.
159. Упаковка и хранение капсул.
160. Факторы, влияющие на биодоступность капсул.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- микрокапсулы; способ получения; изготовление капсул пролонгированного действия и с модифицированным высвобождением АФИ.

Мягкие лекарственные формы

161. Определение мазей, паст, кремов, гелей и линиментов как лекарственной формы.
162. Классификация основ для производства мазей и требования к ним.
163. Классификация вспомогательных веществ, применяемых в производстве мягких лекарственных форм.
164. Основные стадии производства мазей.
165. Оборудование, применяемое в производстве мазей.
166. Оценка качества мазей.
167. Реологические параметры мазей, их оценка и используемое оборудование.
168. Требования к упаковке мягких ЛС.
169. Фасовка мазей и используемое оборудование.
170. Хранение мягких ЛС.
171. Характеристика эмульсий и суспензий промышленного производства
172. Ассортимент эмульгаторов и стабилизаторов, используемых в промышленном производстве ЛС, их классификация. Взаимосвязь между свойствами эмульгаторов и типом эмульсии.
173. Способы приготовления линиментов. Особенности введения лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами.
174. Технология производства линиментов. Контроль качества промежуточного и конечного продукта.
175. Использование ультразвука в процессе производства линиментов в заводских условиях. Кавитация.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- промышленное производство суспензий и эмульсий для парентерального применения;
- биофармацевтические аспекты мазей;
- реологические исследования мягких ЛС.

Суппозитории

176. Номенклатура лекарственных препаратов в форме суппозитория в на фармацевтическом рынке Украины.
177. Особенности промышленного производства суппозитория и применяемого оборудования.
178. Фармацевтические факторы, влияющие на биодоступность лекарственных веществ в суппозиториях.
179. Влияние природы и свойств основы на характер и особенности действия суппозитория.
180. Фармакопейные методы испытания качества суппозитория.
181. Значение и особенности проведения теста на распадаемость и растворимость суппозитория.
182. Технологические параметры, подлежащие контролю в процессе производства суппозитория, их значение.
183. Микробиологическая чистота суппозитория, пути ее достижения и методы испытания.
184. Стабилизация липофильных основ и суппозитория на данных основах.
185. Расходный коэффициент получения суппозитория в материальном балансе и пути снижения затрат при внедрении.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- характеристика современных суппозиторных основ и вспомогательных веществ;
- производство ректальных и вагинальных мазей, капсул, аэрозолей, тампонов, ректиолов.

Пластыри

186. Классификация пластырей.
187. Свинцовые пластыри: состав, особенности технологии.
188. Кожные клеи: характеристика, классификация, основные особенности технологии производства.
189. Каучуковые пластыри: классификация, основные особенности технологии производства.
190. Вспомогательные вещества, используемые в производстве пластырей.
191. Оценка качества пластырей.
192. Преимущества жидких пластырей в аэрозольной упаковке.
193. Виды и классификация трансдермальных терапевтических систем (ТТС).
194. Особенности строения ТТС (матричные и мембранные ТТС).
195. Оборудование, используемое в производстве пластырей.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- направления совершенствования пластырей, пластыри в аэрозольной упаковке, пленки, губки и др.;
- химическое, биохимическое и физическое совершенствование ТТС.

Радиофармацевтические и нанопрепараты

196. Классификация радиофармацевтических препаратов (РФП).
197. Этапы производства РФП.
198. Контроль качества РФП. Хранение и срок годности РФП.
199. Перспективы использования нанотехнологий в фармации.
200. Классификация и типы наноносителей.
201. Способы получения наночастиц.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- ассортимент радиофармацевтических препаратов на фармацевтическом рынке Украины, особенности их технологии и контроля качества;
- носители для транспорта лекарств (липосомы, наносферы, нанокапсулы, коллоидные носители с моноклональными антителами и др.).

ПЕРЕЧЕНЬ СИТУАЦИОННЫХ И РАСЧЕТНЫХ ЗАДАЧ ДЛЯ ИТОГОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

Нормативная документация. Материальный баланс

1) Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс на производство 100 пак. порошка «Грипостад», содержащего, г (1 порошок):

<i>Парацетамол</i>	– 0,600 г
<i>Сахарозы</i>	– 1,500 г
<i>Аскорбиновой кислоты</i>	– 0,050 г
<i>Аэросила</i>	– 0,005 г

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

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

<i>Симвастатин</i>	– 0,5000 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,0390 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0055 г
<i>Талька</i>	– 0,0055 г

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

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

<i>Кларитромицин</i>	– 0,0020 г
<i>Лактозы моногидрата</i>	– 0,1000 г
<i>Крахмала кукурузного</i>	– 0,0500 г
<i>Талька</i>	– 0,0001 г
<i>Магния стеарата</i>	– 0,0002 г

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

4) Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс для таблеток «Юниэнзим» № 100, изготовленных методом прямого прессования. В состав препарата входят следующие компоненты, г:

<i>Грибковой диастазы</i>	– 0,0200 г
<i>Папаина</i>	– 0,0300 г
<i>Симетикона</i>	– 0,0500 г
<i>Угля активированного</i>	– 0,0750 г
<i>Никотинамида</i>	– 0,0250 г
<i>Микрокристаллической целлюлозы</i>	– 0,1500 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,0390 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0055 г

Талька

– 0,0055 г

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

5) Составьте рабочую пропись и рассчитайте материальный баланс для капсул «Фунзол» № 150. Содержимое капсулы, г:

Флуконазола – 0,050 г

Лактозы – 0,100 г

Крахмала кукурузного – 0,050 г

Талька – 0,0001 г

Магния стеарата – 0,0002 г

Учесьте следующие расходные коэффициенты: 1,030 – на стадии «отвешивание и просеивания сырья», 1,070 – на стадии «приготовления массы для инкапсулирования» и 1,005 – на стадии «инкапсулирование».

6) Рассчитайте материальный баланс таблеток гексаметилентетрамина по 0,5, полученных методом прямого прессования, № 100. $K_{\text{расх.}}$ на стадии «взвешивания и просеивания сырья» – 1,010, на стадии «приготовления таблеточной массы» $K_{\text{расх.}}$ – 1,002, на стадии «таблетирование и обеспыливание», $K_{\text{расх.}}$ – 1,001.

Экстракционные препараты

7) Сколько сырья и экстрагента необходимо для получения 150 мл настойки валерианы? (Коэффициент поглощения экстрагента сырьем K – 1,3).

8) Какой объем 95% этанола необходим для приготовления 150 мл настойки валерианы? Как приготовить экстрагент?

9) Какое количество сырья и экстрагента необходимо для приготовления 350 мл настойки красавки?

10) Рассчитайте скорость перколяции в каплях в минуту, если диаметр перколятора 5 см, высота слоя загруженного растительного сырья 11 см, в 1 мл перколята содержится 40 капель.

11) Сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 225 мл настойки пустырника? (Коэффициент поглощения экстрагента сырьем – 3,3).

12) Как приготовить 315 мл 70% этанола из 95% этанола и воды?

13) Сколько сырья и экстрагента (70% этанола) нужно для приготовления 450 мл настойки ландыша? (Коэффициент поглощения экстрагента сырьем – 2,1). Сколько необходимо 96% этанола и воды для приготовления экстрагента?

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

15) Определить концентрацию водно-спиртового раствора в процентах по массе и объему, если ареометр, погруженный в данный раствор при температуре +20°C, имеет показатель плотности 0,9052.

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

17) Определить объемное содержание этанола в растворе, если при температуре $+22,2^{\circ}\text{C}$ показание металлического спиртометра составляет 56,53.

18) Приготовить 100 л 40% водно-спиртового раствора из имеющихся 93% и 28% растворов.

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

20) Определить концентрацию этанола по показаниям стеклянного спиртометра 95 и 70 при 20°C .

21) Как определить показания металлического спиртометра, нагруженного гирькой 70, если он погрузился в раствор при температуре 25°C до деления 4,6? Чему равна концентрация этанола?

22) Определить концентрацию этанола по показанию металлического спиртометра 1,4 при 16°C .

23) Определить концентрацию этанола по показаниям ареометра 0,814 при 20°C .

24) Сколько необходимо взять 96% этанола и воды, чтобы приготовить 2 кг 70% этанола?

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

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

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

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

29) В экстрактор загружено 250,0 г сырья и залито 1500 мл экстрагента «до зеркала». После настаивания в течение 48 часов было слито 625 мл извлечения. Определить коэффициент поглощения экстрагента сырьем.

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

31) Объяснить процесс производства извлечений при получении жидких экстрактов по Фармакопее Германии. Сколько перколята следует собрать с 1-го, 2-го и 3-го перколяторов?

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

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

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

а) из корней с корневищами валерианы, содержащего 25% экстрактивных веществ; экстрагирование проводят 40% этанолом методом перколяции;

б) из корней одуванчика, содержащего 40% экстрактивных веществ; экстрагирование проводят хлороформной водой методом бисмацерации;

в) неочищенных корней с корневищами солодки, содержащего 40% экстрактивных веществ; экстрагирование проводят 1% водным раствором аммиака методом бисмацерации.

35) Сколько воды следует выпарить из 200,0 кг густого экстракта, содержащего 29% влаги?

36) Получено 350,0 кг густого экстракта с влажностью 15%. Как получить стандартный препарат с содержанием влаги?

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

38) Как довести 68,0 кг густого экстракта, содержащего 31% влаги, до стандартного влагосодержания?

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

40) Рассчитайте количество сырья и экстрагента, необходимое для получения 265,0 г сухого экстракта солодки.

41) Сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 1,7 кг сухого экстракта красавки?

42) Как привести к норме 435,0 г сухого экстракта ревеня, содержащего 7,5% влаги?

Препараты для парентерального применения

43) В производственном помещении ампульного цеха длиной 5 м, шириной 2,5 м и высотой 3 м определено 960 микроорганизмов. Определить класс чистоты воздушной среды такого помещения (согласно НД). Какие технологические операции можно проводить в данном производственном помещении?

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

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

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

47) При проверке термической стойкости 100 ампул из одной партии оказалось, что 24 из них лопнули. Чем объясняется низкая прочность ампул и возможно ли ее повысить?

48) В производственном помещении ампульного цеха длиной 7 м, шириной 3,5 м и высотой 5 м выявлено 1035 микроорганизмов. Рассчитайте класс чистоты воздушной среды данного помещения (согласно НД). Какие технологические операции можно проводить в данном производственном помещении?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

63) Приготовлено 900 мл раствора натрия кофеин-бензоата. Анализ показал, что раствор содержит 16% препарата. Сколько нужно добавить натрия кофеин-бензоата для получения стандартной концентрации (20%) раствора. Плотность раствора 1,073 г/мл.

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

65) При контроле качества ампул с инъекционным раствором новокаина гидрохлорида контроллер заметил белый осадок, который появился после термической стерилизации. Какова химическая природа осадка? На каких стадиях технологического процесса допущены нарушения?

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

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

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

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

70) При проведении контроля качества ампул, содержащих масляный раствор, в просвете капилляра ампулы обнаружен черный налет. Какая допущена ошибка?

71) Определите изотоническую концентрацию раствора натрия хлорида, если его молекулярная масса 58,45; изотонический коэффициент (i) = 1,86.

72) Рассчитайте изотоническую концентрацию раствора глюкозы безводной, молекулярная масса которой равна 180,18.

73) Составить рабочую пропись для получения 1000 ампул емкостью 50 мл изотонического (5%) раствора глюкозы, если $K_{расх.}$ равен 1,030, влажность глюкозы 10%.

74) Составить рабочую пропись для получения 500 флаконов вместимостью 100 мл изотонического раствора неогемодеза, если $K_{расх.}$ – 1,015 ($K_{расх.}$ условно считать одинаковым для всех ингредиентов прописи).

75) Определить количество натрия хлорида, необходимое для приготовления 100 мл 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида. Изотонический эквивалент папаверина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,1.

76) Составьте рабочую пропись глазных капель для получения 1000 мл 1% изотонического раствора пилокарпина гидрохлорида. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22.

77) Определить количество натрия хлорида, необходимое для приготовления 350 мл 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида. Изотонический эквивалент папаверина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,1.

78) Составьте рабочую пропись глазных капель для получения 1300 мл 1% изотонического раствора пилокарпина гидрохлорида. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22.

Лекарственные препараты, находящиеся под давлением

79) Определите среднюю массу одной дозы, которая выдается аэрозолем, если масса баллона с распылителем составляет 35,05 г, а после 15 нажатий – 30,15 г. Объясните причины, которые во время нажатия на шток дозирующего клапана могут не обеспечивать порционный выброс содержимого баллона.

80) При определении дисперсности частиц аэрозоля их размер составил 280 мкм. К какому типу принадлежит этот аэрозольный препарат?

81) Составьте рабочую пропись для получения 600 упаковок препарата «Ингалипт», если $K_{расх.}$ на стадии приготовления аэрозольного концентрата и его фасовка составляет 1,025, а на стадии заполнения баллонов пропелентом – 1,012. Состав:

<i>Стрептоцида растворимого</i>	– 0,75 г
<i>Норсульфазола растворимого</i>	– 0,75 г
<i>Тимола</i>	– 0,015 г
<i>Масла эвкалиптового</i>	– 0,015 г
<i>Масла мяты перечной</i>	– 0,015 г
<i>Этанола 95%</i>	– 1,8 г
<i>Сахара молочного</i>	– 1,5 г
<i>Глицерина</i>	– 2,1 г
<i>Твина-80</i>	– 0,9 г
<i>Воды очищенной</i>	– до 30 мл

82) Аппаратчик проводил наполнения аэрозольных баллонов, содержащих концентрат препарата «Ингалипт», азотом под давлением 8 атм. Оцените действие аппаратчика.

83) Составьте рабочую пропись для 1000 мл аэрозольного концентрата, который выводится из баллона в виде пены. Составьте материальный баланс, если $K_{расх.}$ – 1,200. Состав пенообразующего препарата «Аэрозоль Нитазола» на одну упаковку, г:

<i>Нитазола</i>	– 1,0 г
<i>Эмульсионного воска</i>	– 2,5 г
<i>Масла оливкового</i>	– 6,5 г
<i>Глицерина</i>	– 2,5 г
<i>Воды очищенной</i>	– 37,5 г
<i>Хладона 12</i>	– 10,0 г

84) После технологической операции «Наполнение пропелентом» аппаратчик проверил стеклянные баллоны, покрытые защитной полимерной оболочкой, на прочность и герметичность в водяной бане при температуре $30 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. Правильно ли поступил аппаратчик?

85) Во время контроля качества стеклянных баллонов для аэрозольных препаратов, покрытых полимерной оболочкой, установлено, что они выдерживают внутреннее давление – 15 кгс/см^2 . Качественные баллоны или нет?

Физико-химические и технологические свойства порошков и гранулятов.

Таблетки

86) При просеивании сырья получили основную фракцию, которая проходит через сито № 180 – 95% и 25% – через сито № 125. К какому виду порошков относится данный фракционный состав?

87) Во время просеивания сырья через сито № 90 получили отсев в количестве 97% и 3% – через сито № 63. Определите тип фракционного состава данной порошкообразной массы.

88) При анализе качества исследуемой субстанции выявлено, что серии 100514, 110514, 130514 обладают текучестью 11,1; 8,0 и 5,1 с/100 г соответственно. Какие причины могли привести к подобному разбросу данных? Какая из перечисленных серий субстанции лучше?

89) Составьте материальный баланс, определите выход, трату, расходный коэффициент при производстве таблеток, если суммарное количество исходного материала 100,0 кг, а количество готового продукта 99,0 кг.

90) Какое количество опудривающего вещества (кальция стеарата) необходимо взять для приготовления 30,0 кг таблеточной массы?

91) Составить материальный баланс, определить выход, трату (потери), расходный коэффициент, если исходное количество загружаемого сырья составило 120,0 кг, а количество готового продукта – 119,8 кг.

92) Какое максимальное количество антифрикционного вещества (кальция стеарата) разрешается добавлять для получения таблеток массой 45 кг методом прямого прессования?

93) Для приготовления 120 таблеток «Норсульфазол» использовали 7% крахмальный клейстер в количестве 150 мл. Рассчитайте, какое количество крахмала должна содержаться в таблетке массой 0,58 г.

94) Рассчитайте количество талька, кальция стеарата и крахмала для получения гранулята с содержанием стрептоцида 150, 0 г при изготовлении таблеток стрептоцида по 0,3 г средней массой 0,33 г.

95) Для опудривания 120,0 кг гранулята использовали 1,5 кг магния стеарата. Количество опудривающего вещества в процентах содержится в составе таблетки?

96) Составьте расходные нормы для изготовления 1000 таблеток «Аскопар». Состав на одну таблетку: кислоты ацетилсалициловой – 200,0 мг, парацетамола – 200,0 мг, кофеина – 40,0 мг. Расходный коэффициент равен 1,003.

97) Для приготовления таблеток методом влажного гранулирования в качестве опудривающего вещества использовали аэросил в количестве 0,5%. Сколько необходимо взять аэросила для опудривания 180 кг гранулята?

98) Для приготовления 1400 таблеток в качестве увлажнителя использовали 700 мл 10% раствора поливинилпирролидона. Сколько необходимо взять связывающего вещества на одну таблетку?

99) Таблетки, полученные методом влажной грануляции, расслаиваются. Укажите причину.

100) При производстве таблеток наблюдается прилипание массы к пресс-инструменту. Установите причину.

101) При таблетировании массы на поверхности таблеток наблюдается «мраморность». Укажите причины ее возникновения.

102) При таблетировании наблюдается значительное отклонение от средней массы таблеток. Укажите причины, вызывающие такое отклонение.

103) При таблетировании по краям таблеток наблюдаются сколы. Что является причиной их образования?

104) Рассчитайте количество компонентов суспензионного покрытия в г, если масса таблетки, покрытой оболочкой, составляет 0,55 г. Состав покрытия: сахар рафинад – 34%; поливинилпирролидон – 0,42%; магния карбонат основной – 7,75%; аэросил – 0,55%; краситель – 0,002%; двуокись титана – 0,83%; масло вазелиновое – 0,010%; воск пчелиный – 0,010%; тальк – 0,0053%.

105) Составьте расходные нормы для производства 100,0 кг таблеток гексаметилентетрамина по 0,5 г. Масса одной таблетки 0,514 г. Таблетка содержит гексаметилентетрамина – 0,5 г, крахмала – 0,0086 г, кальция стеарата – 0,00514 г. $K_{расх.}$ для всех ингредиентов равен 1,010.

106) На приготовление гранулята с 50,0 кг стрептоцида было израсходовано 15 л 3% раствора метилцеллюлозы. Рассчитайте количество сухой метилцеллюлозы в одной таблетке стрептоцида массой 0,33 г.

107) Рассчитайте количество суспензионного покрытия в процентах, если масса таблетки, покрытой оболочкой, составляет 0,35 г. В ее состав входят: сахар рафинад – 0,153 г; магния карбонат основной – 0,005 г; аэросил – 0,0016 г; краситель – 0,00002 г; титана двуокись – 0,0046 г; вазелиновое масло – 0,002 г; воск пчелиный – 0,002 г.

108) Сколько кальция стеарата необходимо для опудривания 120,0 кг гранулята норсульфазола? (Содержание кальция стеарата максимально допустимо).

109) Рассчитайте среднюю массу таблеток стрептоцида по 0,25 г, если в гранулят введено 20% вспомогательных веществ.

110) Сколько талька максимально можно добавить до 15,0 кг гранулята, который идет на прессование таблеток по 0,5 г сульфадимезина со средней массой таблетки 0,55 г?

111) Рассчитайте количество крахмала для производства 1000 таблеток по 0,5 г норсульфазола со средней массой 0,575 г, если талька в готовых таблетках должно быть 2%.

112) Рассчитайте истираемость таблеток, если их общая масса после проведения теста составила 9,8 г (при массе таблетки 0,5 г). Соответствуют ли потери требованиям ГФУ?

113) Рассчитать среднюю массу и отклонение от средней массы согласно ГФУ. Соответствуют ли полученные таблетки требованиям ГФУ? Были наработаны таблетки массой 0,45 г. Масса таблеток, г: 0,450; 0,452, 0,450; 0,451; 0,451; 0,452, 0,452; 0,451; 0,450, 0,452; 0,450; 0,451; 0,453; 0,452; 0,451; 0,449; 0,450; 0,450; 0,451; 0,452.

114) Таблетки сульфадимезина исследованы по тесту «Растворение». Показано, что за 45 мин при скорости вращения 100 об/мин высвободилось 80% лекарственного вещества. Соответствуют ли требованиям ГФУ исследованные таблетки?

115) Истираемость таблеток составила 2%. Масса одной исследуемой таблетки составляет 0,35 г. Какое количество таблеток приняли для проведения теста? Рассчитайте массу таблеток до и после его проведения.

116) При определении истираемости таблеток исходная масса 10 таблеток составляла 5,212 г. После стирания и обеспыливания – 5,114 г. Соответствуют ли таблетки требованиям ГФУ?

117) При анализе качества таблеток натрия диклофенака (25 мг), покрытых кишечнорастворимой оболочкой, были получены следующие результаты: время распадаемости – 25 мин, за 45 мин высвободилось 70% лекарственного вещества, отклонение средней массы отдельных таблеток $\pm 9,8\%$. Сделайте вывод, исходя из полученных данных.

Капсулы

118) Составьте рабочую пропись для производства необходимого количества капсул «Олиметин» № 20. Выходные данные: необходимое количество упаковок – 1500 шт., $K_{расх.}$ для оболочек капсул составляет 1,011, $K_{расх.}$ для инкапсулирования – 1,022. На одну капсулу препарата «Олиметин»:

<i>Масла мяты перечной</i>	– 8,5 мг
<i>Масла терпентинового очищенного</i>	– 17,0 мг
<i>Масла аира</i>	– 12,5 мг
<i>Масла оливкового</i>	– 460,0 мг
<i>Серы очищенной</i>	– 1,7 мг

119) Рассчитайте ожидаемое количество упаковок касторового масла по 1,5 г № 8, если поступило 12,0 кг масла, а точность дозирования автоматом имеет нижний предел ($\pm 5\%$), при условии $K_{расх.}$ – 1,000.

120) Какое количество серы следует растворить в 10,0 кг масляной смеси остальных компонентов для приготовления препарата «Олиметин» в капсулах? Состав препарата на одну капсулу:

<i>Масла мяты перечной</i>	– 8,5 мг
<i>Масла терпентинового очищенного</i>	– 17,0 мг
<i>Масла аира</i>	– 12,5 мг
<i>Масла оливкового</i>	– 460,0 мг
<i>Серы очищенной</i>	– 1,7 мг

121) Рассчитайте массу содержимого желатиновых капсул (микрогранул), если для наполнения используются капсулы размером № 2, а насыпная масса (плотность) порошка равна 0,8 г/см³.

122) На капсулирование при изготовлении капсул «Олиметин» израсходовано 25,0 кг ингредиентов. Получено 49400 шт. капсул и 0,15 кг рекуперированных продукта. Рассчитайте потери.

123) Во время изготовления капсул с левомецетином получено 49,6 кг готовой продукции, что соответствует выходу 99,2%. Составьте материальный баланс и определите расходные нормы для изготовления 100,0 кг капсул.

124) На сколько снижен расход продукта, если предприятие во время производства капсул работает с $K_{расх.}$ 1,043 вместо 1,048?

125) Рассчитать $K_{расх.}$, если вследствие растворения 10,0 кг желатина (влажность 10%), процеживания и вакуумирования получено 23,0 кг раствора с содержанием желатина 36%.

126) На капсулирование израсходовано 15,0 кг касторового масла. Получено 900 шт. капсул и 0,10 кг рекуперированных продукта. Рассчитайте выход готового продукта.

127) Составьте рабочую пропись для производства необходимого количества капсул с экстрактом артишока по 0,1 г № 10. Выходные данные: необходимое количество – 2000 шт., $K_{расх.}$ для оболочек капсул – 1,010, $K_{расх.}$ для инкапсулирования – 1,015.

128) Какое количество масла аира необходимо добавить к 25 кг масляной смеси остальных компонентов для приготовления капсул «Олиметин»?

Мягкие лекарственные формы

129) Составьте рабочую пропись для получения 10,0 кг мази ртутной белой, учитывая, что $K_{расх.}$ на стадии приготовления основы равен 1,003, на стадии смешивания амидохлорида ртути с основой – 1,002, на стадии гомогенизации – 1,005. Состав мази ртутной белой:

<i>Ртути амидохлорида</i>	– 1,0 кг
<i>Вазелина</i>	– 6,0 кг
<i>Ланолина безводного</i>	– 3,0 кг

130) Составьте рабочую пропись для получения 10,0 кг мази стрептоцида, учитывая, что $K_{расх.}$ на стадии гомогенизации составляет 1,005. Состав мази: *стрептоцида* – 10%, *вазелина* – 90%.

131) Составьте уравнение материального баланса при получении пасты Теймурова. Определите его основные показатели, полагая, что потери от-

дельных исходных ингредиентов имеют одинаковые величины. Рассчитайте расходные нормы для приготовления препарата согласно его прописи. Суммарное количество исходных ингредиентов препарата по прописи – 50,0 кг, количество готового продукта – 49,5 кг. Состав пасты Теймурова:

<i>Кислоты борной</i>	– 7,0 г
<i>Цинка оксида</i>	– 25,0 г
<i>Натрия тетрабората</i>	– 7,0 г
<i>Кислоты салициловой</i>	– 1,4 г
<i>Гексаметилентетрамина</i>	– 3,5 г
<i>Раствора формальдегида</i>	– 3,5 г
<i>Свинца ацетата</i>	– 0,3 г
<i>Масла мяты перечной</i>	– 0,3 г

132) Размер частиц суспензионной мази составляет 120 мкм. Можно ли применять такую мазь?

133) Линимент стрептоцида в термостате при температуре 45°C расслоился в течение 6 часов. Можно ли считать его доброкачественным продуктом?

134) Два линимента одинакового состава получены различными способами. Один из них стерильный, другой – нет. Какой вывод о способе приготовления линиментов можно сделать?

Суппозитории

135) Составьте рабочую пропись для производства 10000 суппозиторияев с парацетамолом. Состав 1 суппозитория:

<i>Парацетамола</i>	– 0,170 г
<i>Твердого жира</i>	– 2,205 г
<i>Эмульгатора № 1</i>	– 0,245 г

Масса одного суппозитория = 2,62 г. $K_{расх.}$ на стадии приготовления концентрата составляет 1,060, на стадии розлива – 1,120.

136) Рассчитайте необходимое количество основы (твердый жир) для получения 5000 суппозиторияев методом выливания в формы, в каждое гнездо которой помещается 3,2 г чистой жировой основы. Как активное вещество используется 0,5 г масла облепихи. Коэффициент замещения масла облепихи для жировой основы – 0,9. $K_{расх.}$ на стадии розлива суппозиторияев – 1,050.

137) Рассчитайте ожидаемое количество упаковок ректальных суппозиторияев с метилурацилом по 0,5 г № 10, если в работу поступило 20,0 кг метилурацила, при условии, что $K_{расх.}$ на стадии получения концентрата – 1,080, а на стадии розлива – 1,060.

138) Какое количество экстракта красавки необходимо добавить до 4,5 кг суппозиторной массы, что содержит все остальные ингредиенты для приготовления суппозиторияев «Анузол» массой 3,0 г каждый? Состав, г:

<i>Экстракта красавки</i>	– 0,02
<i>Ксероформа</i>	– 0,10
<i>Цинка сульфата</i>	– 0,05
<i>Глицерина</i>	– 0,12

139) На приготовление суппозиторий израсходовано 6,0 кг масла облепихи. Получено 1180 упаковок суппозиторий по 10 шт. в каждой. Рассчитайте потерю масла облепихи, если по прописи в каждом суппозитории содержится 0,5 г масла.

140) Для приготовления суппозиторий с йодопираном было потрачено 12,5 кг полиэтиленоксидной основы, состоящей из сплава ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 95 : 5. Нужно рассчитать потери ПЭО-400 (в г) на стадии розлива суппозиторной массы, если $K_{расх.} = 1,120$.

141) Насколько снижаются потери полупродукта, если предприятие во время производства суппозиторий работает с $K_{расх.} = 1,052$ вместо 1,067?

142) Рассчитать $K_{расх.}$, если в результате разлива 160,0 кг суппозиторной массы получено 10000 упаковок суппозиторий метилурацила 0,5 г № 6 массой 2,5 г каждый.

143) Для получения суппозиторий с облепиховым маслом по 0,5 г израсходовано 20,0 кг масла облепихи; получено 3800 упаковок суппозиторий по 10 шт. в каждой. Рассчитайте выход готового продукта.

144) Составить рабочую пропись для производства необходимого количества суппозиторий с йодопираном по 0,1 г № 10. Дано: необходимое количество упаковок – 5000 шт, средняя масса суппозитория – 3,2 г, основа – сплав ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 95 : 5, $K_{расх.} = 1,080$.

145) Рассчитать ожидаемое количество упаковок суппозиторий парацетамола по 0,33 г № 10, если использовано 14,0 кг парацетамола, а $K_{расх.}$ на стадии получения концентрата составляет 1,020, на стадии розлива – 1,040.

Пластыри

146) В процессе варки свинцового пластыря реакционная масса приобрела бурый цвет и появился запах акролеина. Допущены ли нарушения в технологическом процессе и к чему это может привести?

147) Как вводят каучук в пластырную массу? Какие еще вещества добавляют в массу таким же способом, как и каучук?

148) С какой целью добавляется в массу каучукового пластыря цинка оксид?

149) Что такое коллодий и пластыри которые готовят на его основе?

150) По какой причине простой свинцовый пластырь не обладает пластичностью и при хранении становится хрупким и ломким?

151) Можно ли в процессе варки простого свинцового пластыря в реакционную массу добавлять водопроводную воду?

ПЕРЕЧЕНЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СХЕМ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

- 1) Технологическая схема производства настоек.
- 2) Технологическая схема производства жидких экстрактов.
- 3) Технологическая схема производства густых экстрактов.
- 4) Технологическая схема производства сухих экстрактов.
- 5) Технологическая схема производства инъекционных растворов.
- 6) Технологическая схема производства инфузионных растворов.
- 7) Технологическая схема производства офтальмологических растворов.
- 8) Технологическая схема производства таблеток методом прямого прессования.
- 9) Технологическая схема производства таблеток методом прессования с предварительной влажной грануляцией.
- 10) Технологическая схема производства таблеток, покрытых оболочкой.
- 11) Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул.
- 12) Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул.
- 13) Технологическая схема производства эмульсионной мази.
- 14) Технологическая схема производства суппозиторий на жировой основе.
- 15) Технологическая схема производства препаратов под давлением.

ПРИМЕРЫ РАСЧЕТНЫХ ЗАДАЧ ДЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АТТЕСТАЦИИ ПО ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Нормативная документация. Материальный баланс

1) Составьте рабочую пропись для получения 100 упаковок № 14 таблеток «Зокор», содержащих в г на 1 таблетку:

<i>Симвастатина</i>	– 0,5000
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,3090
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0055
<i>Талька</i>	– 0,0055

Суммарный $K_{расх.}$ на всех стадиях – 1,150. Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели.

2) Составьте рабочую пропись для получения 100 упаковок порошка «Грипостад», содержащих в г на 1 порошок:

<i>Парацетамол</i>	– 0,600
<i>Сахарозы</i>	– 1,500
<i>Аскорбиновой кислоты</i>	– 0,050
<i>Аэросила</i>	– 0,005

$K_{расх.}$ для каждого ингредиента = 1,025. Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели.

3) Составьте рабочую пропись для получения 100 капсул «Клацид», содержащих в г на 1 капсулу:

<i>Кларитромицина</i>	– 0,0020
<i>Лактозы моногидрата</i>	– 0,1000
<i>Крахмала кукурузного</i>	– 0,0500
<i>Талька</i>	– 0,0001
<i>Магния стеарата</i>	– 0,0002

Суммарный $K_{расх.}$ – 1,003. Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели.

Экстракционные препараты. Рекуперация и ректификация этанола

4) Рассчитайте скорость перколяции в каплях в минуту при получении настойки полыни, если диаметр перколятора – 5,0 см, высота слоя загруженного растительного сырья – 11,0 см, в 1 мл перколята – 40 капель.

5) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 150,0 л настойки валерианы (коэффициент поглощения экстрагента – 1,3).

6) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента (70% этанола) потребуется для получения 400 л настойки ландыша (коэффициент поглощения экстрагента – 2,1). Сколько понадобится 96% этанола и воды для приготовления экстрагента?

7) Рассчитайте, сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта крушины с 15,0 г сырья, если скорость перколяции 0,9 мл/мин.

8) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 100,0 л жидкого экстракта крапивы методом перколяции (коэффициент поглощения экстрагента – 3; $n = 8$).

9) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 50,0 кг густого экстракта солодки. Корни с корневищами солодки содержат 40% экстрактивных веществ (коэффициент поглощения экстрагента – 1,5; $n = 5$).

10) Рассчитайте, сколько нужно 96,5% этанола и воды, чтобы приготовить 60,0 кг 70% этанола.

11) Определите концентрацию этанола по показателю металлического спиртометра, нагруженного гирькою 70, если он погрузился в раствор с температурой 25°C до деления 4,6.

12) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 220,0 л настойки пустырника (коэффициент поглощения экстрагента = 3,3).

13) Составьте рабочую пропись для приготовления 200,0 л настойки календулы ($K_{\text{расх.}} = 1,100$).

14) Составьте рабочую пропись для приготовления 150,0 мл настойки зверобоя ($K_{\text{расх.}} = 1,150$).

15) Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 200,0 л жидкого экстракта крапивы методом вихревой экстракции (коэффициент поглощения экстрагента – 1,5).

16) Рассчитайте, сколько воды следует добавить к 350,0 кг густого экстракта полыни, содержащего 15% влаги.

17) Рассчитайте, сколько воды следует выпарить из 200,0 густого экстракта полыни, содержащего 29% влаги.

18) Рассчитайте, какой объем 95% этанола требуется для приготовления 150,0 л настойки валерианы? Как приготовить экстрагент? Укажите, сколько сырья и экстрагента потребуется для получения 150,0 л настойки валерианы (коэффициент поглощения экстрагента – 1,3).

Лекарственные препараты для парентерального применения

19) Рассчитайте, сколько необходимо добавить натрия кофеин-бензоата для получения 20% стандартного раствора, если приготовлено 50,0 л 19% раствора натрия кофеин-бензоата для инъекций. Плотность раствора 1,0730 г/мл.

20) Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимое для приготовления 1000 мл 2% изотонического раствора папаверина гидрохлорида. Изотонический эквивалент папаверина гидрохлорида по натрия хлориду = 0,1.

21) Составьте рабочую пропись для получения 200 флаконов по 10,0 мл глазных капель пилокарпина гидрохлорида 1%. Изотонический эквивалент

пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду = 0,22; $K_{\text{расх.}} - 1,050$ ($K_{\text{расх.}}$ условно считается одинаковым для всех ингредиентов прописи).

22) Рассчитайте, сколько необходимо добавить глюкозы с влажностью 9,8% до получения 40% стандартного раствора, если приготовлено 200,0 л 38% раствора глюкозы для инъекций. Плотность раствора 1,1498 г/мл.

Препараты, находящиеся под давлением

23) Составьте рабочую пропись для получения 1000 мл аэрозольного препарата, что выдается из баллона в виде пены. Составьте уравнение материального баланса, если $K_{\text{расх.}} - 1,200$. Состав пенообразующего препарата «Аэрозоль Нитазола» на 1 упаковку, г:

<i>Нитазола</i>	<i>– 1,000 г</i>
<i>Воска эмульсионного</i>	<i>– 2,500 г</i>
<i>Масла оливкового</i>	<i>– 6,500 г</i>
<i>Глицерина</i>	<i>– 2,500 г</i>
<i>Воды очищенной</i>	<i>– 37,500 г</i>
<i>Хладона 12</i>	<i>– 10,000 г</i>

24) Составьте рабочую пропись для получения 600 упаковок аэрозольного препарата «Ингалипт», если $K_{\text{расх.}}$ на стадии приготовления аэрозольного концентрата и его фасовки – 1,025, а на стадии заполнения баллонов пропелентом – 1,012. Состав аэрозольной упаковки, г:

<i>Стрептоцида растворимого</i>	<i>– 0,750 г</i>
<i>Норсульфазола растворимого</i>	<i>– 0,750 г</i>
<i>Тимола</i>	<i>– 0,015 г</i>
<i>Масла эвкалиптового</i>	<i>– 0,015 г</i>
<i>Масла мяты перечной</i>	<i>– 0,015 г</i>
<i>Этанола 95%</i>	<i>– 1,800 г</i>
<i>Сахара молочного</i>	<i>– 1,500 г</i>
<i>Глицерина</i>	<i>– 2,100 г</i>
<i>Твина-80</i>	<i>– 0,900 г</i>
<i>Воды очищенной</i>	<i>– до 30 мл</i>
<i>Пропеллента (азота под давлением)</i>	<i>– 0,350</i>

Физико-химические и фармакотехнологические свойства порошков и гранулятов. Таблетки

25) Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели, если при производстве 1300,0 кг таблеток анальгина получено 1200,0 кг готового продукта.

26) Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели, если при производстве 1000,0 кг таблеток димедрола получено 990,0 кг готового продукта.

27) Составьте рабочую пропись для получения таблеток кальция глюконата по 0,5 №10 в количестве 200 упаковок, если $K_{\text{расх.}} - 1,030$. Состав, в г на 1 таблетку:

<i>Кальция глюконата</i>	– 0,5000 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,1435 г
<i>Магния стеарата</i>	– 0,0065 г

28) Составьте расходные нормы производства 100,0 кг таблеток гексаметилентетрамина по 0,5 г. Масса одной таблетки 0,514 г. $K_{\text{расх.}} = 1,0010$ (для всех ингредиентов). Таблетка содержит, г:

<i>Гексаметилентетрамина</i>	– 0,5000 г
<i>Крахмала</i>	– 0,0086 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0051 г

29) Составьте рабочую пропись для производства таблеток стрептоцида по 0,3 № 10 в количестве 100 упаковок ($K_{\text{расх.}} = 1,020$). Состав в г на 1 таблетку:

<i>Стрептоцида</i>	– 0,3000 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,0267 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0033 г
Масса таблетки	– 0,3300 г

30) Рассчитайте, какое максимальное количество опудривающего вещества (кальция стеарата) необходимо взять для приготовления 200 таблеток стрептоцида со средней массой 0,33.

31) Составьте рабочую пропись для производства таблеток натрия хлорида по 0,9 №10 в количестве 100 упаковок ($K_{\text{расх.}} = 1,020$).

32) Составьте расходные нормы производства 100,0 кг таблеток гексаметилентетрамина по 0,5 г. Масса одной таблетки 0,514 г. $K_{\text{расх.}} = 1,0010$ (для всех ингредиентов). Таблетка содержит, г:

<i>Гексаметилентетрамина</i>	– 0,5000 г
<i>Крахмала</i>	– 0,0086 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0051 г

33) Рассчитайте количество талька, кальция стеарата и крахмала для опудривания 150,0 г гранул при изготовлении таблеток стрептоцида по 0,3 г, средней массой 0,33 г.

34) Составьте рабочую пропись для производства таблеток стрептоцида по 0,3 № 10 в безячейковой упаковке в количестве 100 упаковок. Суммарный $K_{\text{расх.}} = 1,020$. Состав, в г на 1 таблетку:

<i>Стрептоцида</i>	– 0,3000 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,0267 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,0033 г

35) Рассчитайте истираемость таблеток мукалтина, если их общая масса после проведения теста составила 5,8 г (при массе таблетки 0,3 г). Сделайте вывод, соответствуют ли расходы требованиям ГФУ?

36) Составьте рабочую пропись для получения таблеток кальция глюконата по 0,5 № 10 в количестве 200 упаковок, если $K_{\text{расх.}} = 1,030$. Состав, в г на 1 таблетку:

<i>Кальция глюконата</i>	– 0,5000 г
<i>Крахмала картофельного</i>	– 0,1435 г
<i>Магния стеарата</i>	– 0,0065 г

Масса таблетки – 0,6500 г

37) Составьте рабочую пропись для производства таблеток калия бромида по 0,5 № 10 в количестве 600 упаковок ($K_{\text{расх.}} = 1,051$).

Капсулы

38) Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели, если необходимо получить 15000 капсул «Олиметин» в мягкой желатиновой оболочке; суммарный $K_{\text{расх.}} = 1,022$. На одну капсулу препарата «Олиметин»:

<i>Масла мяты перечной</i>	– 8,5 мг
<i>Масла терпентинового очищенного</i>	– 17,0 мг
<i>Масла аира</i>	– 12,5 мг
<i>Масла оливкового</i>	– 460,0 мг
<i>Серы очищенной</i>	– 1,7 мг

39) Рассчитайте, на сколько снижен расход продукта (%), если предприятие, производящее поливитаминные препараты в капсулах, работает с $K_{\text{расх.}} = 1,043$ вместо 1,048.

40) Составьте рабочую пропись для получения 100 упаковок капсул диклофенака натрия по 0,05 г № 10, содержащих в г на 1 капсулу (суммарный $K_{\text{расх.}} = 1,025$ для каждого ингредиента):

<i>Натрия диклофенака</i>	– 0,050 г
<i>Сахара молочного</i>	– 0,034 г
<i>Ойдрагиту</i>	– 0,015 г
<i>Кальция стеарата</i>	– 0,001 г

41) Составьте общее уравнение материального баланса и рассчитайте его основные показатели, если при получении 100,0 кг капсул с левомецетином выход готового продукта составил 99,2 %.

42) Рассчитайте, какое количество серы следует растворить в 10,0 кг масляной смеси других компонентов для приготовления препарата «Олиметин» в капсулах, если состав 1 капсулы препарата следующий:

<i>Масла мяты перечной</i>	– 8,5 мг
<i>Масла терпентинового</i>	– 17,0 мг
<i>Масла аира</i>	– 12,5 мг
<i>Масла оливкового</i>	– 460,0 мг
<i>Серы очищенной</i>	– 1,7 мг

Мягкие лекарственные формы

43) Составьте рабочую пропись для получения 50,0 кг мази «Левомеколь» следующего состава (суммарный $K_{\text{расх.}} = 1,012$ для каждого ингредиента):

<i>Левомецетин</i>	– 0,75 г
<i>Метилурацил</i>	– 4,00 г
<i>ПЭО-1500</i>	– 19,05 г
<i>ПЭО-400</i>	– 76,20 г

44) Рассчитайте расход стрептоцида, если на производство 100,0 кг ли- нимента стрептоцида 5% потрачено 5,05 кг лекарственного вещества.

Суппозитории

45) Составьте рабочую пропись для приготовления ректальных суппо- зиториев с ихтиолом по 0,2 г № 10 в количестве 200 упаковок ($K_{расх.} = 1,051$). Состав в г на 1 суппозиторий:

Ихтиола – 0,20 г
Полиэтиленоксидной основы – 1,50 г

46) Рассчитайте расход масла облепихи, если при получении 1180 упа- ковок суппозиториев по 10 штук в каждой израсходовано 6,0 кг масла обле- пихового. По прописи в каждом суппозитории содержится 0,5 г масла.

47) Составьте рабочую пропись для получения 1000 шт. суппозиториев с парацетамолом, если $K_{расх.}$ на стадии приготовления концентрата = 1,060, на стадии розлива супозиторной массы – 1,120. Состав в г на 1 суппозиторий:

Парацетамола – 0,170 г
Твердого жира – 2,205 г
Эмульгатора № 1 – 0,245 г

Масса 1 суппозитория – 2,620 г.

48) Составьте рабочую пропись для получения 5000 шт. суппозиториев с метилурацилом, если $K_{расх.}$ на стадии приготовления концентрата – 1,040, на стадии розлива супозиторной массы – 1,200. Состав в г на 1 суппозиторий:

Метилурацила – 0,500 г
ПЭО-1500 – 2,430 г
ПЭО-400 – 0,270 г

Сиропы

49) Составьте рабочую пропись для получения сиропа «Пертуссин» в количестве 600 упаковок по 100,0 мл, если выход готового продукта состав- ляет 98%. Состав пертуссина на 100,0 г:

Экстракта чабреца – 12,0 мл
Сиропа простого сахарного – 82,0 г
Этанола 96% – 5,0 мл
Калия бромида – 1,0 г

50) Рассчитайте, сколько необходимо добавить сахара до 50,0 кг 61% простого сахарного сиропа для доведения его до фармакопейной concentra- ции. Сколько сиропа в итоге будет получено ($K_{расх.} = 1,000$)?

Пример решения задачи № 1

Тема: Нормативная документация. Материальный баланс

Рабочая пропись:

Симвастатина: $0,5000 \times 1000 \times 14 \times 1,150 = 8050$ г

Крахмала картофельного: $0,3090 \times 1000 \times 14 \times 1,150 = 4974,9$ г

Кальция стеарата: $0,0055 \times 1000 \times 14 \times 1,150 = 88,55$ г

Талька: $0,0055 \times 1000 \times 14 \times 1,150 = 88,55$ г

$8050 + 4974,9 + 88,55 + 88,55 = 13,202$ кг – общая масса ингредиентов, которую необходимо взять для технологического процесса.

$$\text{Масса готового продукта: } \frac{13,202}{1,150} = 11,48 \text{ кг}$$

$$\text{Количество потерь: } 13,202 - 11,48 = 1,722 \text{ кг}$$

$$\text{Общее уравнение материального баланса: } 13,202 = 11,48 + 1,722.$$

Пример решения задачи № 10

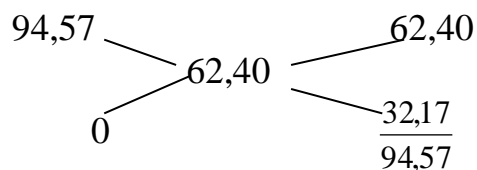
Тема: Экстракционные препараты.

Рекуперация и ректификация этанола

96,5% – 94,57% (м); 70,0% – 62,40% (м) (ГФУ, 1 вид.).

Этанола 96,5% и до 60 кг воды.

По правилу смешения:



$$94,57 - \quad 62,40$$

$$60 - \quad x \quad \quad \quad x = 60 \cdot \frac{62,40}{94,57} = 39,6 \text{ кг этанола}$$

Количество воды – до 60 кг

Пример решения задачи № 13

Тема: Экстракционные препараты.

Рекуперация и ректификация этанола

Сырья нужно взять: $200 : 10 = 20,0$ кг $\times 1,1 = 22$ кг.

Экстрагента (70% этанола) с учетом, что $K_{\text{расх.}} = 1,1$, необходимо (по формуле): $X = 200 + 22 \times 2 = 244$ л; где 2 – коэффициент поглощения этанола сырьем.

Пример решения задачи № 19

Тема: Лекарственные препараты для парентерального применения

Расчет количества твердого вещества ведется по формуле:

$$x = \frac{V(c-b)}{100 \cdot \rho - b},$$

где: x – количество сухого вещества, кг;

V – объем приготовленного раствора, л;

b – требуемая концентрация, %;

c – фактическая концентрация, %;

ρ – плотность раствора.

$$\frac{50 \times (20 - 19)}{100 \times 1,073 - 20} = 0,57 \text{ кг}$$

ПЕРЕЧЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ К ГОСУДАРСТВЕННОМУ ЭКЗАМЕНУ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» С ОБЪЯСНЕНИЯМИ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ

Экстракционные препараты. Рекуперация и ректификация этанола

1. Проведение ситового (фракционного) анализа растительного сырья.

Ситовой анализ ЛРС осуществляется просеиванием через сита с определенными номерами: 1400 (диаметр отверстий 600-820 мкм), 355 (190-260 мкм), 180 (106-150 мкм), 125 (77-104 мкм) и 90 (54-72 мкм).

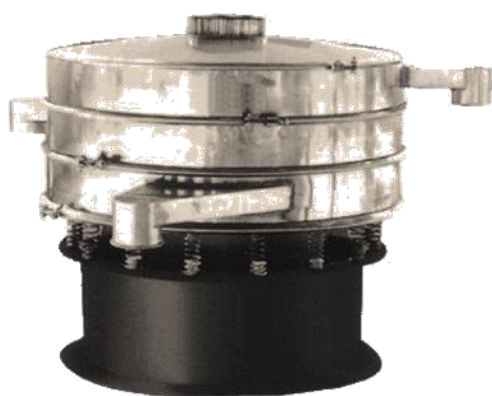


Рис.1. Вибросито

Для этого берут 100,0 г ЛРС, взвешенного с погрешностью $\pm 0,1$ г, просеивают через набор из пяти последовательно собранных сит. Навеску ЛРС помещают на верхнее сито (с наибольшим диаметром отверстий) и весь комплект встряхивают вручную или на механизированном устройстве в течение 5 минут. Затем сита снимают по очереди одно за другим. Просев и отсеv материала на ситах отвешивают. Различные по составу фракции выражают в % от общей массы. Фракцию, прошедшую через сито определенного размера, обозначают знаком – (минус), а ту, что осталась – знаком + (плюс).

2. Проведение рекуперации этанола из шрота.

Рекуперация спирта из шрота вытеснением водой

Отработанное сырье (шрот) после получения настоек, жидких экстрактов и др. взвешивают, загружают в перколятор и заливают 3-5-кратным количеством воды относительно массы загруженного шрота. После 1-1,5 часа настаивания проводят вытеснение спирта из шрота (примерно со скоростью перколяции) в стакан-сборник.

Полученные промывные воды передаются на укрепление способом простой перегонки.

Рекуперация спирта из шрота перегонкой с водяным паром

Растительное шрот (отработанное сырье) после получения настоек, жидких экстрактов и др. Переносят в колбу Вюрца (примерно на $\frac{1}{2}$ ее объема) и получают отгон перегонкой с водяным паром. В отгоне определяют концентрацию этанола с учетом температуры.

3. Определение плотности настойки

Испытуемую настойку помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20°C , осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не выпускают из рук до тех пор, пока не станет очевидно, что он плавает; при этом необхо-

димо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3-4 мин после погружения по делению на шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (при отсчете глаза должны быть на уровне мениска).

4. Определение концентрации этанола в жидком экстракте

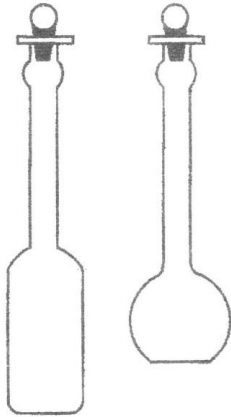


Рис. 3. Пикнометр

25,0 мл испытуемого препарата, отобранного при температуре 20°C, помещают в перегонную колбу и добавляют от 100 мл до 150 мл воды очищенной. В колбу помещают несколько кусочков пемзы, присоединяют переходник и холодильник. Перегоняют в мерную колбу, собирают не менее 90 мл отгона. Устанавливают температуру отгона и доводят объем раствора водой очищенной до 100,0 мл при температуре $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Относительную плотность отгона определяют пикнометром при температуре $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

По таблице ГФУ 1 (с. 76, колонка 3) находят соответствующее содержание этанола в отгоне и вычисляют процентное содержание этанола в препарате по объему (об/об) путем умножения найденного табличного значения на 4. Результат округляют до десятичного разряда.

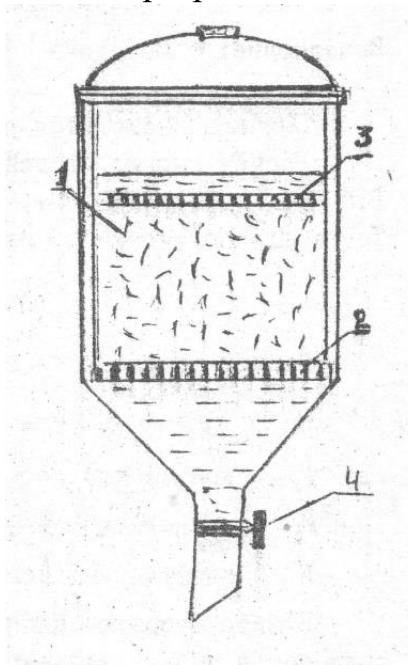


Рис.4. Перколятор: 1 – ЛРС, 2 – «ложное» дно, 3 – перфорированный диск, 4 – сливной кран

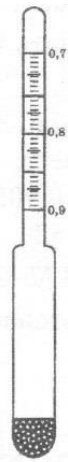


Рис. 2. Денсиметр (ареометр)

Пользуясь алкоголеметрическими таблицами находят соответствующее содержание этанола в отгоне.

5. Осуществление загрузки перколятора для получения жидкого экстракта крапивы

Процесс проводится в перколяторах и включает три последовательные стадии: замачивание (набухание), настаивание, перколяцию.

Замачивание (набухание) проводится в отдельной емкости. Для замачивания используют от 50 до 100% экстрагента по отношению к массе сырья, смесь перемешивают и оставляют на 4-5 часов в закрытой емкости (в лабораторных условиях время сокращается до 20 мин).

Настаивание. Набухшее сырье загружают на ложное дно перколятора (марлевую салфетку, сложенную в 4 раза) с оптимальной плотностью, сверху накрывают перфорированным диском и заливают экстрагентом при открытом нижнем сливном кране. Когда экстрагент начнет вытекать из крана, последний закрывают, вытекшую

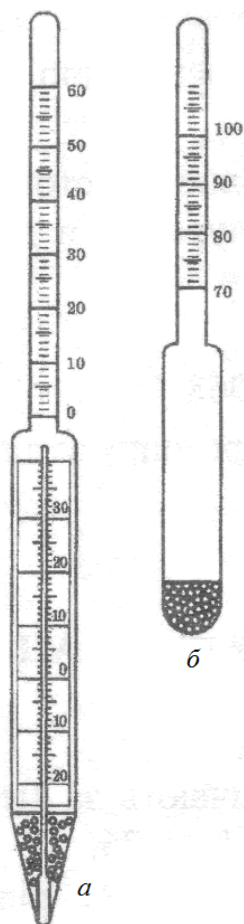


Рис. 5. Стекланные спиртометры: *а* – со встроенным термометром, *б* – стеклянный спиртометр

помощью табл. III (Таблиц Госкомитета стандартов).

В цилиндр наливают спирт и осторожно погружают ареометр, который должен свободно плавать, не касаясь стенок и дна цилиндра. Через 2-3 мин., когда ареометр примет температуру спирта, определяют, на каком делении уровень раствора пересекает шкалу ареометра. Отсчет производят по нижнему краю мениска. Одновременно измеряют температуру спирта. Если температура в момент измерения соответствует 20°C , то концентрацию спирта определяют с помощью таблицы, приведенной в ГФУ (см. рис. 2 и 5).

7. Определение концентрации этанола в предлагаемой настойке по температуре кипения

Прибор для определения концентрации этанола в настойке по температуре кипения состоит из

жидкость сливают в перколятор до «зеркала» – слоя, высота которого над сырьем должен быть около 30-40 мм. Далее проводят настаивание в течение 24 часов – для легкоэкстрагируемого сырья или 48 часов – для плохоэкстрагируемого (в лабораторных условиях время сокращается до 1 часа). После чего проводят собственно *перколяцию*.

6. Определение концентрации этанола с помощью стеклянного спиртометра

Концентрацию этанола определяют стеклянными спиртометрами класса 0,1 (цена деления – 0,1%) или класса 0,5. Арбитражные определения крепости спиртовых растворов проводят стеклянными спиртометрами класса 0,5 со встроенными термометрами. Комплект состоит из двух или трех спиртометров (0-60%, 60-100% или 0-40%, 40-70%, 70-100%). Стеклянный спиртометр при температуре 20°C показывает концентрацию этанола в объемных процентах. В случае отклонения от указанной температуры полученные значения стеклянного спиртометра приводят к показаниям при 20°C с

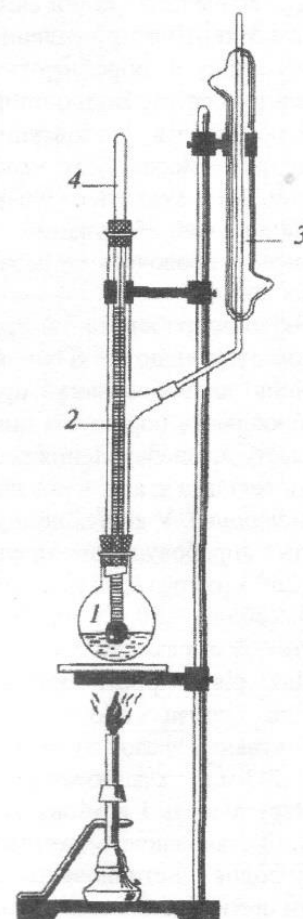


Рис. 6. Прибор для количественного определения этанола в настойках: 1 – колба для кипячения, 2 – трубка с боковым отростком, 3 – холодильник, 4 – ртутный термометр

круглодонной колбы для кипячения, трубки с боковым отростком, холодильника и ртутного термометра с ценой деления $0,1^{\circ}\text{C}$ и пределом шкалы от 50°C до 100°C .

40 мл испытуемого препарата помещают в круглодонную колбу, для равномерного кипения окунают в нее несколько капилляров, кусочки пемзы или фарфора. Термометр размещают в приборе таким образом, чтобы ртутный шарик выступал над уровнем жидкости на 2-3 мм. Нагревают на сетке с помощью электроплитки мощностью 200 Вт или газовой горелки. Когда жидкость в колбе начнет закипать, с помощью реостата в два раза уменьшают напряжение, подаваемое на плитку. Через 5 мин. после начала кипения, когда температура становится постоянной или ее отклонение не превышает $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$, снимают показания термометра. Полученный результат приводят к нормальному давлению.

Содержание этанола определяют с помощью таблицы, приведенной в ДФУ вид.1, доп.1, разд.2.9.10, с.76.

8. Определение концентрации полученного раствора этанола с помощью ареометра

Стеклянный цилиндр на 100 мл промывают теплой водой очищенной и высушивают. Таким же образом готовят ареометр и термометр. В цилиндр наливают спирт и в него осторожно погружают ареометр, который должен свободно плавать, не касаясь стенок и дна цилиндра. Через 2-3 мин., когда ареометр примет температуру спирта, определяют, на каком делении уровень раствора пересекает шкалу ареометра. Отсчет производят по нижнему краю мениска. Одновременно измеряют температуру спирта. Если температура в момент измерения соответствует 20°C , то концентрацию спирта определяют при помощи алкоголеметрической таблицы, приведенной в ГФУ.

Внешний вид ареометра приведен на рисунке 2.

9. Приготовление 100 мл 70% раствора этанола из 95% раствора этанола

Для приготовления 100 мл 70% раствора из 95%, последнего необходимо взять:

$$V = 100 \times \frac{70}{95} = 71,5 \text{ мл}$$

Воды очищенной до 100 мл.

В сухом мерном цилиндре отмеряют 71,5 мл 95% этанола, добавляют воду очищенную до 100 мл. При смешивании наблюдается явление контракции раствора, поэтому после охлаждения смеси до 20°C , необходимо довести объем до 100 мл.

10. Проведение стандартизации густого экстракта полыни по содержанию влаги

Около 1 г препарата (точная навеска) помещают в предварительно высушенный и взвешенный бюкс и сушат в сушильном шкафу при $100-105^{\circ}\text{C}$ до постоянного веса. В густых экстрактах содержание влаги должно быть не более 25%.

11. Получение вытяжки из 10,0 г травы полыни при приготовлении густого экстракта полыни методом перколяции

Для расчета количества экстрагента, необходимого для получения вытяжки при приготовлении густого экстракта полыни, учитываем, что $K = 2,5$, $n = 8$.

$$V = 10 \times 2,5 + 30 \times 8 = 265 \text{ мл.}$$

Извлечение получают методом перколяции с использованием в качестве экстрагента хлороформной воды (0,5% хлороформа) без разделения на «первичную» и «вторичную» вытяжки, до полного истощения сырья, которое определяется отсутствием действующих веществ – горечи в последних порциях извлечения. Процесс проводится в перколяторе (см. пример № 5).

12. Приготовление необходимого объема этилового спирта. Проверка концентрации полученного раствора

Приготовление раствора этанола приведено в примере № 9.

Концентрацию полученного раствора проверяют с помощью спиртометра или ареометра. Методика определения концентрации приведена в примерах 6 и 8.

Лекарственные препараты для парентерального применения

13. Осуществление контроля качества инъекционного раствора на отсутствие механических примесей

Убирают наклеенные этикетки с контейнера (ампулы или флакона), моют его снаружи и сушат. Плавно поворачивают или переворачивают кон-

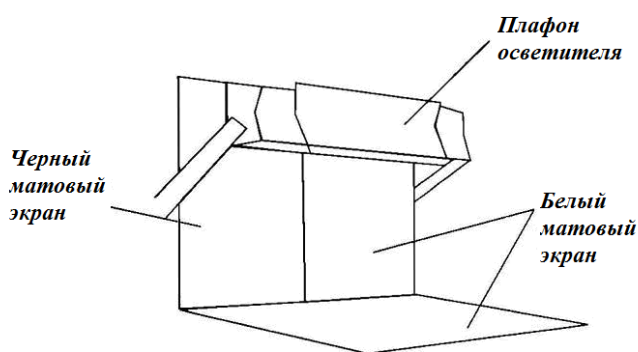


Рис.7. Оборудование для выявления видимых частиц

тейнер, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают примерно в течение 5 секунд перед белым экраном. Повторяют эту процедуру перед черным экраном. Отмечают наличие любых частиц. На черном фоне проверяют прозрачность и наличие видимых механических включений – стеклянная пыль, волокна фильтровальных материалов, нерастворенные частицы лекарственного

вещества и так далее; на белом – изменение цветности раствора, отсутствие механических включений черного цвета и целостность стеклянного контейнера.

14. Приготовление 100 мл инъекционного раствора папаверина гидрохлорида

Раствор готовится согласно рабочей прописи в асептических условиях. В мерную колбу емкостью 100 мл помещают 1/3 (30 мл) воды для инъекций, отвешенные количества папаверина гидрохлорида и натрия хлорида, растворяют и доводят объем до метки водой для инъекций.

Раствор перемешивают и определяют количественное содержание папаверина гидрохлорида и рН раствора.

Полученный раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр с максимальным размером пор 0,3 мкм.

Раствор разливают во флаконы на универсальной разливной машине, герметично укупоривают и стерилизуют горячим паром под давлением при 120°C в течение 8 мин, после чего их контролируют на:

- ✓ нормы наполнения;
- ✓ герметичность;
- ✓ отсутствие посторонних механических включений.

15. Наполнение и укупорка флаконов с глазными каплями пилокарпина гидрохлорида

Раствор разливают во флаконы на универсальной разливочной машине, герметично укупоривают и стерилизуют горячим паром под давлением при 120°C в течение 8 мин, после чего контролируют на:

- ✓ нормы наполнения;
- ✓ герметичность;
- ✓ отсутствие посторонних механических включений.

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

Контроль качества готовой продукции проводят в соответствии с НД.

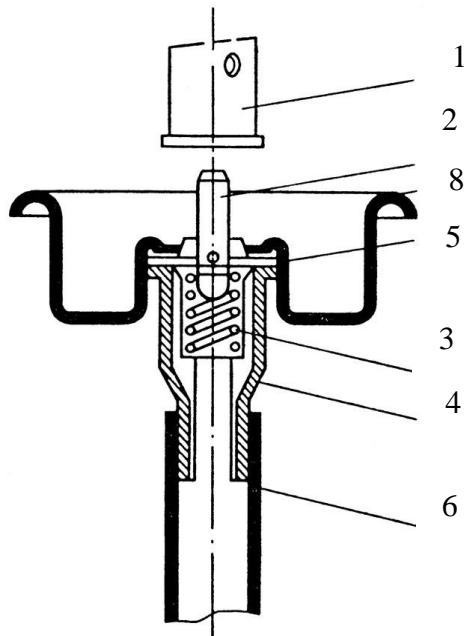


Рис. 8. Стандартная клапанно-распылительная система для жидких продуктов: 1 – распылительная головка (насадка); 2 – шток; 3 – пружина; 4 – резиновая манжета; 5 – корпус клапана; 6 – сифонная трубка; 7 – прокладка; 8 – чашка (капсула)

16. Осуществление контроля качества аэрозольных препаратов согласно ГФУ на герметичность баллона

Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре $45 \pm 5^\circ\text{C}$ не менее чем на 15 мин. и не более чем 30 мин. – для стеклянных баллонов, не менее 10 мин. и не более 20 мин. – для металлических баллонов. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа.

17. Осуществление сборки клапана непрерывного действия

Стандартная клапанно-распылительная система имеет следующие элементы:

- ✓ *Распылитель (насадка)* служит для приведения клапана в действие и для распыления лекарств. Он может быть разной конструк-

ции и конфигурации, в зависимости от того, какое агрегатное состояние должны иметь лекарства и какой путь их введения.

- ✓ *Шток* предназначен для открытия и закрытия клапана. Полость штока является частью камеры расширения.
- ✓ *Пружина* возвращает шток в исходное положение для закрытия клапана.
- ✓ *Манжета* герметизирует места соединения штока с отверстием в чашке (капсуле) клапана и одновременно является ниппелем, который закрывает или открывает отверстие в штоке.
- ✓ *Корпус* – место, где собраны все детали, а его полость – часть камеры расширения.
- ✓ *Сифонная трубка* предназначена для подачи содержимого из нижней части баллона до клапана.
- ✓ *Прокладка* герметизирует места крепления клапана на баллоне.
- ✓ *Чашка (или капсула)* предназначена для сборки всех деталей клапана и крепления его на баллоне.

Физико-химические и фармакотехнологические свойства порошков и гранулятов. Таблетки

18. Определение кристаллографической характеристики порошков

Соответствующее количество порошка (например, от 10,0 мг до 100,0 мг) суспендируют в 10 мл соответствующей жидкости, в которой порошок не растворяется, добавляют, если это необходимо, вспомогательное вещество, которое улучшает смачиваемость частиц порошка. Порцию гомогенной суспензии помещают в мерную чашку и наблюдают под микроскопом форму частиц и их площадь, соответствующую не менее 10,0 мкг испытуемого порошка.

Учитывают все частицы, размеры которых выходят за пределы установленного интервала. Допустимое количество частиц, выходящее за пределы установленного интервала, обозначено в частных статьях.

19. Приготовление 10,0 г гранулята димедрола методом влажной грануляции

Измельченный димедрол, лактозу, крахмал, тальк и стеариновую кислоту просеивают через сито. В производстве таблеток димедрола увлажнение осуществляют с помощью 5% крахмального клейстера. Для этого в лабораторном смесителе смешивают димедрол, лактозу и тальк с 5% крахмальным клейстером в течение 7-10 минут до состояния, при котором материал легко, не приликая к пальцам, сминается в комок. Влажный материал протирают на лабораторном грануляторе и высушивают в сушильном шкафу при температуре 45-50°C до остаточной влаги 2-3%. Высушенный гранулят калибруют, опудривают крахмалом. Опудренные гранулы прессуют на таблеточной машине.

20. Измельчения порошков с помощью шаровой мельницы

Исходное сырье для измельчения взвешивают с точностью до $\pm 0,01$ г, загружают в барабан вместе с шарами. Загрузочный люк шаровой мельницы герметично закрывают и включают на 20-30 минут. По истечении времени крышку мельницы открывают после оседания пыли и выгружают содержимое барабана.

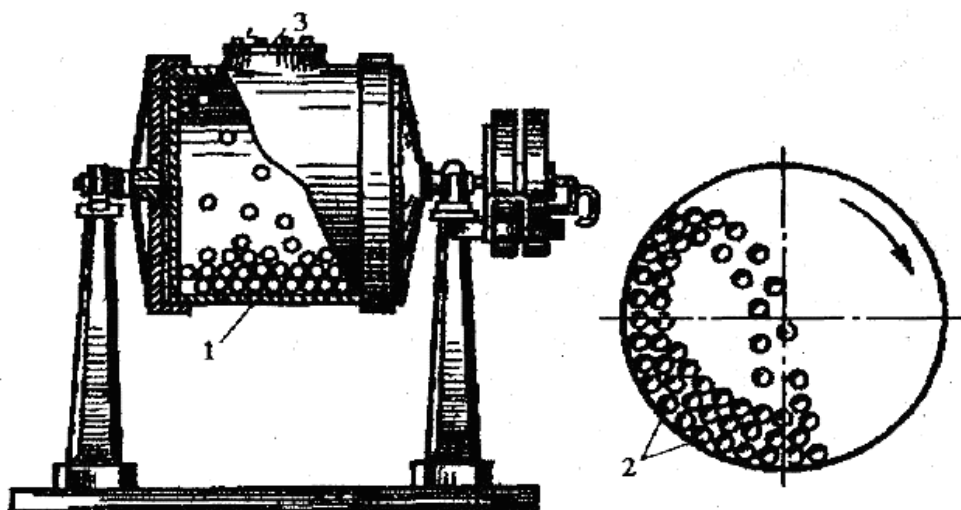


Рис.9. Шаровая мельница: 1 – барабан, 2 – шары, 3 – люк с крышкой

21. Определение насыпной плотности субстанции гексаметилен-тетрамина

Определение проводят на фармакопейном приборе, который состоит:

- из градуированного цилиндра вместимостью 250 мл с ценой деления 2 мл;
- стряхивающего устройства, что обеспечивает 250 ± 15 соскоков цилиндра в минуту с высоты $3 \pm 0,2$ мм;
- подставки с держателем для цилиндра.

Порошок в количестве, достаточном для проведения испытания, просеивают через сито с диаметром отверстий 1,0 мм (если необходимо, осторожно измельчают образованные при хранении агломераты материала). Взвешивают $100,0 \pm 0,05$ г порошка (или берут навеску материала с насыпным объемом в пределах $150 \div 250$ мл) и засыпают его без уплотнения в цилиндр. Закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем до усадки V_0 , мл. Далее включают прибор и фиксируют объемы V_{10} , V_{500} , объем после усадки V_{1250} при 10, 500 и 1250 соскоках цилиндра. Если разница между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, проводят еще 1250 соскоков цилиндра. Способность порошка к усадке определяют как разницу между V_{10} и V_{500} . Насыпную плотность ρ_n , г/мл, и плотность после усадки $\rho_{ус}$, г/мл, рассчитывают по формуле:

$$\rho_{n(ус)} = \frac{m}{V_{0(1250;2500)}},$$

где m – масса навески сыпучего материала, г.

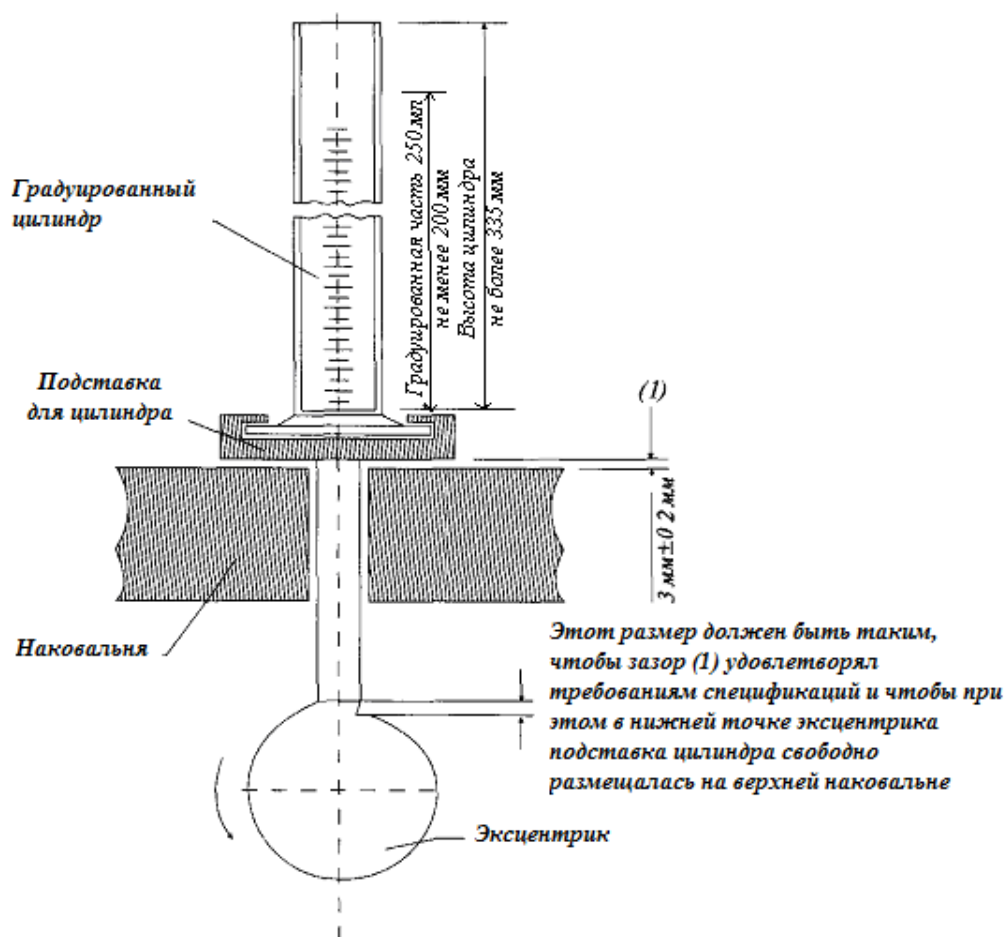


Рис.10. Фармакопейный прибор для определения насыпного объема

В лабораторных условиях данный тест можно проводить на устройстве для вибрационного уплотнения порошков 545Р-АК-3.

22. Определение истираемости таблеток стрептоцида согласно ГФУ

При массе одной таблетки менее 0,65 г для испытания берут 20 таблеток. Таблетки помещают на сито номером 1000 и тщательно удаляют пыль с помощью мягкой кисточки. Таблетки взвешивают (точная навеска) и помещают в барабан прибора, приведенного на рисунке 11. После 100 оборотов барабана таблетки вынимают и вновь тщательно удаляют пыль. Если ни на одной из таблеток нет признаков скалывания или трещин, таблетки взвешивают с точностью до миллиграмма. Обычно испытание проводят один раз. Если же полученные результаты вызывают сомнение или потеря в массе превышает 1%, испытания повторяют еще дважды и вычисляют среднее из трех измерений. Если нет других указаний в отдельной статье, потеря в массе должна быть не более 1% от суммарной массы испытуемых таблеток.

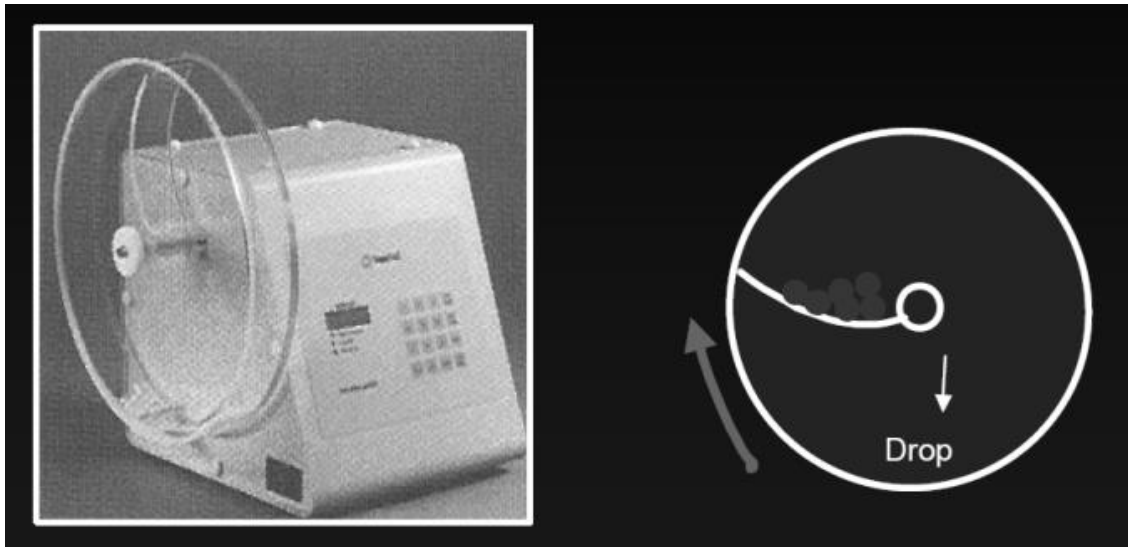


Рис. 11. Прибор барабанного типа – фриаблятор

23. Определение средней массы и отклонений от нее таблеток стрептоцида

Среднюю массу таблетки определяют взвешиванием 20 таблеток. Отклонение в массе таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,01 г. При этом таблетки могут иметь отклонения от средней массы. Колебания массы таблеток (за исключением покрытых оболочками) допускаются в таких пределах: $\pm 10\%$ – от средней массы таблеток массой менее 0,13 г; $\pm 7,5\%$ – массой 0,13-0,30 г; $\pm 5\%$ – массой более 0,30 г. Отклонение от массы одной таблетки 1% (ГФУ).

24. Проверка таблеток гексаметилентетрамина на устойчивость к раздавливанию

Испытание дает возможность определить устойчивость таблеток к раздавливанию при определенных условиях путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток.

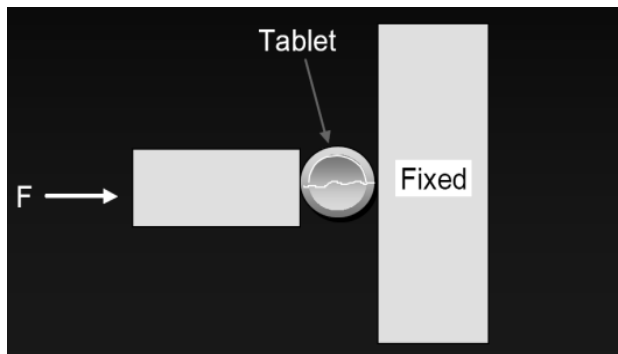


Рис. 12. Прибор для определения устойчивости к раздавливанию

Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н.

Таблетку помещают между зажимами на ребро, если нет других указаний в отдельной статье. Таблетки должны иметь устойчивость к раздавливанию не ниже значений, приведенных в таблице ГФУ (изд. 1, разд. 2.9.8, с. 161).

Прибор представляет собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться в направлении другого (рис.12). Площади поверхностей зажимов перпендикулярны направлению следования. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и не превышать по размеру зону контакта с таблеткой.

Диаметр, мм	Стойкость до раздавливания, Н
6	10
7	20
8	25
9	30
10	30
11	40
12	50
13	50

25. Определение текучести и угла естественного откоса парацетамола

Для определения угла текучести используют фармакопейные приборы, приведенные на рисунках 13 и 14. В лабораторных условиях возможно применение вибрационного устройства модели ВП-12А.

В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто заслонкой, помещают без уплотнения навеску исследуемого материала с точностью 0,25 г. Включают виброустройство и через 20 сек. открывают ячейку. Определяют время, необходимое для полного высыпания образца из лейки. Проводят три испытания.

Для определения угла естественного откоса используют фармакопейные приборы, приведенные на рисунках 13 и 14. В лабораторных условиях возможно применение вибрационного устройства модели ВП-12А. Заранее устанавливают объем порошка, который должен заполнить кольцо, с образованием горки. Затем полученный объем порошка засыпают в воронку, включают виброустройство, открывают заслонку. После истечения порошка выключают виброустройство, убирают излишки порошка и подводят угломер, определяя по шкале угол естественного откоса.

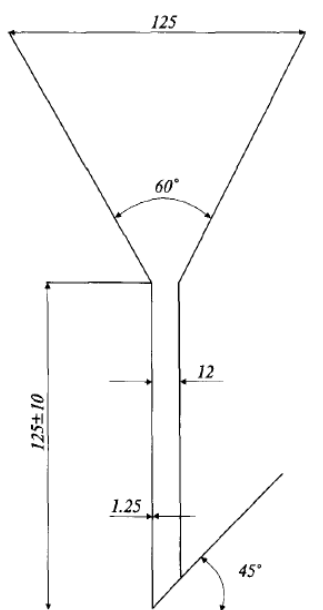


Рис. 13. Неподвижная воронка

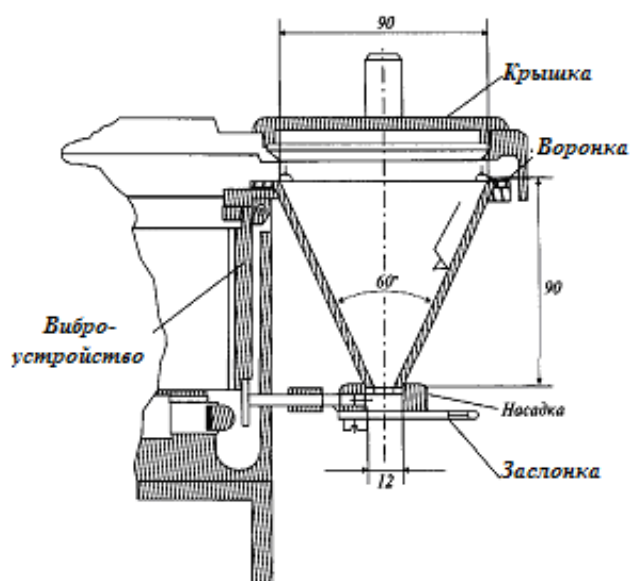


Рис. 14. Виброворонка

Текучность и соответствующий угол откоса

Текучность	Угол естественного откоса
Очень хорошая	25-30
Хорошая	31-35
Удовлетворительная (помощь не нужна)	36-40
Допустимая (может зависать)	41-45
Неудовлетворительная (следует встряхивать, перемешивать)	46-55
Плохая	56-65

Капсулы

26. Приготовление мягких желатиновых капсул методом погружения

В лабораторных условиях разрешается приготовление мягких желатиновых капсул методом погружения, однако в условиях промышленного производства они готовятся только 2 методами: капельным и прессованием.

Металлические формы (оливы) протирают марлевым тампоном с персиковым маслом и охлаждают при температуре 3-5°C. Охлажденные формы медленно погружают в желатиновую массу на 1-2 сек. Для равномерного распределения массы оливы плавно поднимают, одновременно вращая вокруг своей оси. Когда оболочка начнет застывать, рамку с формами ставят в холодильник для желатинирования при температуре 5°C на 6 -7 минут. Охлажденную рамку вынимают из холодильника, снимают желатиновые оболочки и устанавливают их на алюминиевую пластинку с гнездами. Правильно приготовленные капсулы должны быть прозрачными и свободными от пузырьков воздуха и механических загрязнений.

27. Определение средней массы капсул и отклонений от нее согласно ГФУ

Для определения средней массы взвешивают вместе 20 нераскрытых капсул и определяют среднюю массу капсулы. Затем взвешивают каждую капсулу отдельно и сравнивают со средней массой.

Отклонение массы каждой капсулы не должно превышать $\pm 10\%$ от средней массы. Затем осторожно вскрывают те же 20 капсул, удаляют как можно полнее содержимое и взвешивают каждую оболочку. Для мягких капсул с жидким или пастообразным содержимым оболочку перед взвешиванием промывают эфиром или другим подходящим растворителем с последующим удалением растворителя на воздухе. Определяют среднюю массу содержимого капсулы. Если нет других указаний в частных статьях, отклонения массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$, за исключением двух капсул, в которых допускается отклонение до $\pm 25\%$.

28. Определение времени распадаемости капсул согласно ГФУ

Твердые и мягкие капсулы должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток или капсул, метод которого приведен в ГФУ (п. 2.9.1, с. 151).

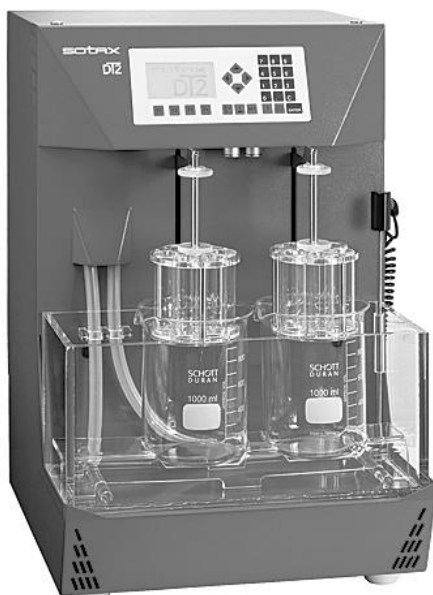


Рис. 15. Прибор для определения распадаемости капсул и таблеток

Перед началом испытания включают электронагреватель и доводят температуру в термостате до $37 \pm 2^\circ\text{C}$. В каждую трубку корзинки помещают по одной капсуле. Корзину погружают в сосуд с жидкой средой, прикрепляют его с помощью стального стержня к рычагу механического устройства и включают прибор. По истечении определенного времени корзину вынимают и исследуют состояние таблеток. Препарат выдержал испытания, если все капсулы распались.

Если нет других указаний в отдельных статьях, желудочно-растворимые капсулы должны распаться в течение 30 мин, кишечнорастворимые – в течение 1 ч в растворе фосфатного буфера pH 6,8.

29. Приготовление твердых желатиновых капсул методом погружения

Твердые желатиновые капсулы получают методом погружения, суть которого заключается в изготовлении оболочек капсул при помощи специальных рам со штифтами (оливами), напоминающие форму капсул.

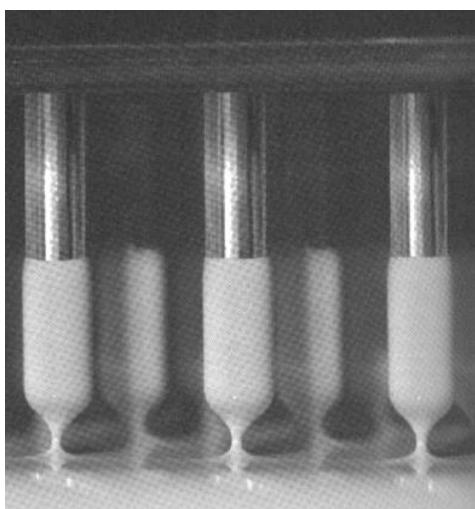


Рис. 16. Рамы со штифтами

Желатин растворяют при температуре 80°C в воде очищенной простерилизованной до получения 30% желатинового раствора. Полученный раствор освобождают от воздуха с помощью вакуума и смешивают с необходимыми красителями или пигментами. Затем раствор переносят в емкость с контролируемой температурой, из которой он передается в емкость для погружения. Цилиндрические формы-штифты (оливы) на раме-держателе плавно погружаются с помощью автоматического устройства в желатиновую массу на определенную глубину и, вращаясь вокруг своей оси, поднимаются, при этом избыток массы стекает и желатин застывает на воздухе.

хе.

Правильное распределение желатиновой оболочки обеспечивается точным регулированием скорости вращения рамы, глубиной ее погружения,

вязкостью желатина. Вследствие этого в результате капсулы имеют однородную стенку определенной толщины.

Полученные оболочки высушивают при температуре 25-28°C. После процесса желатинизации образованные на штифтах оболочки обрезают, снимают и отправляют на стадию сушки. Высушенные капсулы промывают изопропиловым спиртом в течение минуты и проводят повторную сушку. Штифты очищают, смазывают, после чего технологический цикл повторяется.

Пустые твердые капсулы наполняются лекарственными веществами на специальных наполняющих автоматах.

30. Исследование качество препарата «Олиметин» в желатиновых капсулах согласно ГФУ

Контроль качества изготовленных мягких капсул осуществляют по следующим технологическим параметрам: описание (внешний вид), идентификация, однородность массы, однородность содержимого, сопутствующие примеси, растворимость, распадаемость, потеря массы при высушивании, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ.

Мягкие лекарственные формы

31. Составление материального баланса для производства мази «Левомеколь»

Расчет количества упаковок $50000,0 : 100,0 = 500$ уп.

Рабочая пропись:

Левомецетина $0,75 \times 1,012 \times 500 = 379,5$ г

Метилурацила $4,0 \times 1,012 \times 500 = 2024$ г

ПЭО-1500 $19,05 \times 1,012 \times 500 = 9639,3$ г

ПЭО-400 $76,2 \times 1,012 \times 500 = 38557,2$ г

Материальный баланс: $50600,0 = 50000,0 + 600,0$

32. Упаковка и маркировка линимента стрептоцида

Линимент фасуют в алюминиевые тубы с бушонами или банки из стекломассы для лекарственных веществ с пластмассовыми крышками с пластмассовой или картонной прокладкой с двусторонним полиэтиленовым покрытием.

На вторичной упаковке линимента должны быть следующие отметки:

1. Страна-производитель.
2. Предприятие-производитель, его товарный знак, юридический адрес (город, адрес, телефон, факс).
3. Разработчик ЛП (если он не совпадает с производителем).
4. Название препарата на латинском и украинском языках. Латинское название должно иметь мельче шрифт, чем название на украинском языке.
5. Состав препарата (указывается концентрация действующих веществ и все вспомогательные вещества), масса упаковки, фасовка.
6. Назначение препарата (линимент для наружного применения).
7. Номер регистрационного удостоверения: UA /3922/01/01.

8. Предупредительные надписи (например, «наносить только на поврежденную кожу», «хранить в недоступном для детей месте»);

9. № сериі: 10814
 производственный номер месяц год

10. Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25°C. Не замораживать.

11. Срок годности: 08.17
 месяц год

12. Штрих-код.



Суппозитории

33. Исследование растворения суппозиторий с ихтиолом согласно ГФУ

Для проведения теста возможно использование прибора с корзиной, с лопастью-мешалкой, с цилиндрами, совершающими возвратно-поступательное движение или (в специальных случаях) с проточной кюветой. Выбор прибора зависит от физико-химических характеристик дозированной формы. Наибольшее распространение получили первые два прибора. Проточный прибор целесообразно использовать в том случае, если действующее вещество исследуемого препарата плохо растворяется в воде или водных средах растворения.

Прибор 1 (прибор с корзиной) оснащен цилиндрическим стеклянным сосудом для среды-растворителя номинальным объемом 1000 мл с полусферическим дном и крышкой, которая замедляет испарение. В крышке имеется центральное отверстие для вала мешалки и другие отверстия (для термометра и устройств для отбора проб жидкости). Мешалка прибора состоит из вертикального вала, на конец которого прикреплен цилиндрическая сетчатая корзина с квадратными отверстиями со стороной 0,36-0,44 мм (рис. 17, а). Корзина размещена так, что ее дно находится на расстоянии 25 ± 2 мм от дна сосуда. Верхняя часть вала мешалки присоединена к приводу, имеет регулятор скорости. Сосуд помещают на водяную баню, снабженную электронагревателем и контактным термометром, который поддерживает температуру среды растворения $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В отличие от прибора с корзиной, *прибор 2 (прибор с лопастью)* оснащен сосудом с мешалкой, к валу которого прикреплена лопасть в форме части круга, отрезанного двумя параллельными хордами. Мешалка расположе-

на так, что нижняя часть лопасти находится на высоте 25 ± 2 мм от дна сосуда. На рис. 17, б показан прибор фирмы «Эрвека» с несколькими сосудами и лопастями-мешалками – для параллельных исследований.

Для работы на приборах в водяную баню заливают воду, а также в каждую емкость 500-1000 мл среды растворения (воды очищенной, раствора 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной, фосфатного буферного раствора с рН 6,8...7,5 и др.). Жидкую среду нагревают до $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и удаляют термометр из сосуда. Суппозиторий помещают на дно сосуда, если используется прибор с лопастью, или в сухую корзину, опускается в сосуд прибора с корзиной. Потом сразу включают вращение лопасти с частотой 50 об/мин или корзины с частотой 100 об/мин. Через 45 мин или время, указанное в НД, осуществляют отбор проб с участка посередине между поверхностью жидкости и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда. Отобранную жидкость фильтруют и в фильтрате определяют содержание вещества, перешедшего в раствор.

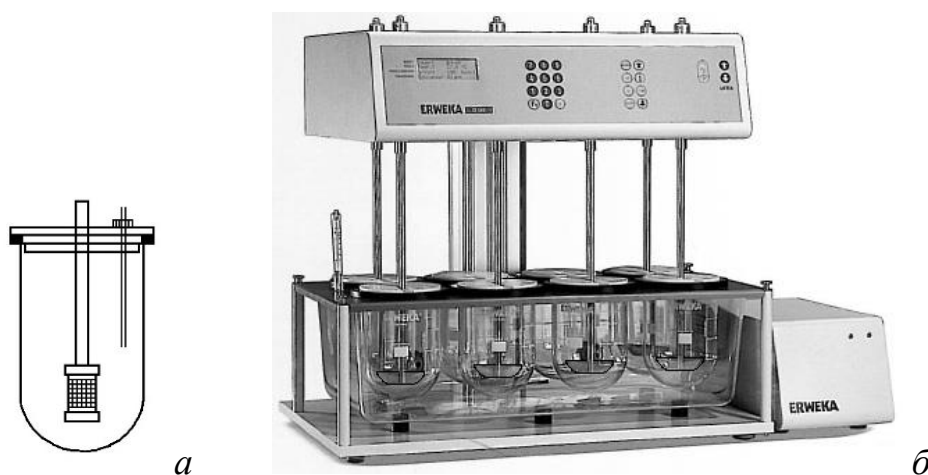


Рис. 17. Прибор для проведения теста «Растворение»: а – сосуд с корзиной; б — общий вид прибора с лопастями DT 600 фирмы «Эрвека»

Тестом «Растворение» определяется степень растворения Q или количество действующего вещества, которое перешло в раствор в течение определенного времени (в процентах от номинального содержания в суппозитории). Обычно из каждого суппозитория за 45 мин в раствор должно высвободиться 75% действующего вещества.

34. Определение средней массы и отклонения от нее для суппозиторий с облепиховым маслом

20 суппозиторий взвешивают (каждую отдельно) с точностью до 0,001 г и рассчитывают среднюю массу. Отклонение средней массы суппозиторий от массы, указанной в разделе «Состав» НД, не должно превышать (5%), если нет других указаний в НД.

35. Оценка однородности суппозиторий с парацетамолом согласно ГФУ

Однородность суппозиторий проверяется визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений, допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Сиропа

36. Приготовление простого сахарного сиропа

В эмалированную емкость объемом 300 мл с меткой 100 мл наливают около 36 мл воды и растворяют отвешенное количество сахара (64,0 г), тщательно перемешивая стеклянной палочкой при нагревании до 60-70°C. После растворения сахара сироп кипятят двукратно в течение 20 мин, постоянно перемешивая стеклянной палочкой и собирая образующуюся пену. Сироп считается готовым, когда не наблюдается образования пены на его поверхности. Горячий сироп процеживают через тройной слой марли в сухой взвешенный флакон.

ЭТАЛОН ОТВЕТА НА ПРАКТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЕ ЗАДАНИЕ БИЛЕТА ГЭК

Рассчитайте, сколько сырья и экстрагента (70% этанола) требуется для получения 400 л настойки ландыша (коэффициент поглощения экстрагента – 2,1). Сколько нужно 96% этанола и воды для приготовления экстрагента? Обоснуйте способ приготовления настойки ландыша и определите ее плотность.

Задача

Настойка ландыша готовится в соотношении 1:10 (так как сырье содержит сильнодействующие вещества).

Сырья необходимо: $1 : 10 = X : 400$;

$$X = \frac{400}{10} = 40 \text{ кг травы ландыша}$$

Экстрагента:

$$V_{\text{экстр.}} = V_{\text{н-ки}} + \text{РК} = 400 + 40 \times 2,1 = 484 \text{ л (70\% этанола).}$$

96% этанола и воды для приготовления экстрагента нужно:

$$x = 484 \times \frac{70}{96} = 352,9 \text{ л (96\% этанола) и воды до 484 л.}$$

Приготовление: настойку ландыша готовят методом перколяции. Процесс проводится в перколяторах и включает три последовательно перетекающие стадии: намачивание сырья, настаивание, собственно перколяция. Намачивание (набухание) проводится вне перколятора. Для намачивания используют от 50 до 100% экстрагента по отношению к массе сырья. После набухания сырье загружают в перколятор на ложное дно с оптимальной плотностью, сверху накрывают фильтрующим материалом, прижимают перфорированным диском и заливают экстрагентом так, чтобы максимально вытеснить воздух. Слой экстрагента над сырьем должен быть около 20-40 мм. Настаивают 24 часа, после чего проводят собственно перколяцию (непрерывное прохождение экстрагента сквозь слой сырья и сбор перколята). При этом слив перколята и одновременная подача сверху экстрагента проводится со скоростью, не превышающей 1/24 или 1/48 части используемого объема перколятора за 1 час. Полученное извлечение (перколят) очищают и стандартизируют.

Практический навык

Определение плотности.

Исследуемое вещество помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20°C осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не выпускают из рук, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3-4 мин после погружения до деления на шкале ареометра, соответствующее нижнему мениску жидкости (при отсчете глаза должны быть на уровне мениска).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверко-Антонович, И. Ю. Методы исследования свойств полимеров : учеб. пособие / И. Ю. Аверко-Антонович, Р. Т. Бикмуллин. – Казань : КГТУ, 2002. – 76 с.
2. Башура, Г. С. Роль вспомогательных веществ в создании аэрозолей и мягких лекарственных средств / Г. С. Башура, Л. И. Драник // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов : тез. докл. науч.-практ. конф. – Х., 1990. – С. 51–52.
3. Береговых, В. В. Нормирование фармацевтического производства / В. В. Береговых, А. П. Мешковский. – М., 2001. – 527 с.
4. Воловик, Н. В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – № 3. – С. 51.
5. Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів / М. О. Ляпунов, Н. В. Воловик, О. П. Безугла та ін. // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 55–61.
6. Георгиевский, В. П. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств / В. П. Георгиевский, А. И. Гризодуб // Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. – Х. : РИРЕГ, 1996. – Т. 1. – С. 412–520.
7. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
8. Грошовый, Т. А. Производство таблеток, покрытых оболочками / Т. А. Грошовый, Ю. Б. Борисенко, Н. С. Гуреева // Хим.-фармац. журн. – 1990. – № 4. – С. 62–65.
9. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РИРЕГ, 2001. – 556 с.
10. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х. : РИРЕГ, 2007. – 520 с.
11. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 2. – Х. : РИРЕГ, 2008. – 620 с.
12. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 3. – Х. : РИРЕГ, 2009. – 280 с.
13. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Моріон, 2008. – 2270 с.
14. Коротинюк, Р. С. До питання виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування / І. С. Коротинюк, В. В. Руденко, І. Г. Влащенко // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 42–47.
15. Лікарські засоби. Валідація процесів : настанова 42-3.5:2004 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2004. – 32 с.

16. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42-3.6:2004 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2004. – 32 с.
17. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності : настанова 42-7.1:2005 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2005. – 36 с.
18. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова 42-01:2001 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2001. – 36 с.
19. Лікарські засоби. Технологічний процес : настанова 42-01:2003 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Офіц. вид. – К. : Моріон, 2003. – 32 с.
20. Лысокобылка, А. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ / А. А. Лысокобылка, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 1–7.
21. Ляпунов, А. Н. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / А. Н. Ляпунов // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 22–24.
22. Ляпунова, О. А. Разработка технологии пенных препаратов в аэрозольной упаковке для применения в проктологии : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. фармац. наук / О. А. Ляпунова. – Х., 1986. – 24 с.
23. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
24. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / Машковский М. Д. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Изд-во Новая волна, 2000. – Т.1. – 540 с.
25. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / под. ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглого ; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К. : Морион, 1999. – 896 с.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, и др. – К. : Морион, 2001. – 472 с.
27. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. проф. В. Л. Багировой, проф. В. А. Северцева. – СПб., 2001. – 223 с.
28. Никитюк, В. Г. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 4. – С. 22–24.

29. Никитюк, В. Г. Место капсулированных препаратов среди номенклатуры лекарственных средств. Их развитие в Украине / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. – № 5. – С. 20–21.
30. Никитюк, В. Г. Основные направления работы сектора капсулированных и сектора суппозиторных лекарственных форм ГНЦЛС / В. Г. Никитюк, Н. Г. Козлова // Провизор. – 2000. – № 16. – С. 9–10.
31. Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс : навч. посіб. для аудиторної та позааудиторної роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д. І. Дмитрієвський, Г. Д. Сліпченко, І. М. Грубник та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2007. – 96 с.
32. Особенности процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья двухфазными системами экстрагентов, содержащими компоненты суппозиторных основ / Ю. Т. Демченко, И. Е. Каухова, В. А. Вайнштейн, Т. Х. Чибиляев // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 11. – С. 30–34.
33. Пашнев, П. Д. Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и исследование: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук / П. Д. Пашнев. – Х., 1992. – 56 с.
34. Перцев, І. М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України / І. М. Перцев, В. В. Постольник, О. Л. Халєєва // Вісник фармації. – 2001. – № 1. – С. 43–49.
35. Поверхностно-активные вещества и композиции : справочник / под ред. М. Ю. Плетнева. – М. : Фирма Клавель, 2002. – 768 с.
36. Поветкин, С. О. Розробка складу, технології та дослідження суппозиторіїв з олією розторопші : дис. ... канд. фармац. наук / С. О. Поветкин. – Х., 2008. – 124 с.
37. Полимеры в фармации / под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. – М. : Медицина, 1995. – 256 с.
38. Попова, Т. П. Деякі загальні закономірності екстрагування діючих речовин з лікарської рослинної сировини. Повідомлення 1. / Т. П. Попова, В. І. Литвиненко // Фармац. журн. – 1999. – № 4. – С. 75–77.
39. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества: метод. указания / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. И. Гризодуб и др. – К. : Госкоммедбиопрот Украины, 1997. – 219 с.
40. Проксанолаы – вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / Г. С. Башура, Н. А. Ляпунов, А. Г. Башура и др. // Фармаком. – 1994. – № 8-9. – С. 8–14.
41. Промышленная технология лекарств : учебник: в 2-х т. / под ред. В. И. Чуешова. – Х. : Основа: Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 1. – 560 с.
42. Промышленная технология лекарств : учебник в 2-х т. / В. И. Чуешов, Н. Е. Чернов, Л. Н. Хохлова и др. ; под ред. проф. В. И. Чуешова. – Х. : Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – Т. 2 – 704 с.

43. Пятигорская, Н. В. Лицензирование производства лекарственных средств / Н. В. Пятигорская, В. Л. Багирова, В. В. Береговых. – М., 2004. – 119 с.
44. Романова, Я. Ю. Розробка та стандартизація складу і технології виробництва суппозиторіїв для лікування туберкульозу : дис. ... канд. фармацевт. наук / Я. Ю. Романова. – Х., 2004. – 172 с.
45. Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 40 с.
46. Руководство 42-3.2:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости / В. Георгиевский, Н. Ляпунов, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 92 с.
47. Руководство 42-3.3:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности / В. Георгиевский, Н. Ляпунов, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 6 с.
48. Руководство 42-3.4:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. – К. : Морион, 2004. – 32 с.
49. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н. Г. Козлова, Я. Ю. Романова, Е. Е. Замараева и др. // Фармаком. – 2005. – № 2-3. – С. 25–30.
50. Столпер, Ю. М. Розробка та стандартизація вагінальних суппозиторіїв антимікробної дії : дис. ... канд. фармацевт. наук / Ю. М. Столпер. – Х., 2008. – 216 с.
51. Столыпин, В. Ф. Исходные материалы для производства лекарственных средств : учебн.-метод. пособие / В. Ф. Столыпин, Л. Л. Гурарий ; под ред. чл.-кор., проф. В. В. Береговых. – М., 2003. – 571 с.
52. Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів / В. М. Ковальов, В. І. Литвиненко, Т. І. Ісакова, І. С. Шмараєва // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 72–74.
53. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / под ред В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Х. : РИРЕГ, 1996. – 784 с.
54. Технология лекарственных форм : в 2-х т. / Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон и др. ; под ред. Т. С. Кондратьевой. – М. : Медицина, 1991. – Т. 1. – 496 с.
55. Технология лекарственных форм : в 2-х т. / Р. В. Бобылев, Г. П. Прядунова, Л. А. Иванова и др. ; под ред. Л. А. Ивановой. – М. : Медицина, 1991. – Т. 2. – 543 с.
56. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навч. посіб./ за ред. проф. Д. І. Дмитрієвського. – Вінниця : Нова книга, 2008. – 280 с.
57. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. фі-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів

- акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. ; за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
58. Тихонов, О. Актуальність створення ректальних лікарських форм / О. Тихонов, В. Якущенко, Л. Шульга // Вісник фармакології та фармацевції. – 2007. – № 4. – С. 24–27.
59. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств : учеб. для слушателей ин-тов, фак. повышения квалификации специалистов фармации : в 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. ; под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. – Х. : Изд-во УкрФа, 1999. – Т. 1. – 464 с. ; Т. 2. – 448 с.
60. Фармацевтический сектор: общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в Европейском Союзе / авт.-сост. : В. А. Усенко, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая и др. – К. : МОРИОН, 2002. – 256 с.
61. Фармацевтический сектор: основы законодательства в Европейском Союзе / Н. А. Ляпунов, В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий, Е. П. Безуглая. – К. : Морион, 2002. – 96 с.
62. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пиминов, М. М. Слободянюк та ін. ; за ред. І. М. Перцева /: 2-ге вид., переробл. та допов. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
63. Халеева, Е. Л. Инфузионные лекарственные препараты для парентерального применения на фармацевтических рынках Украины / Е. Л. Халеева, С. А. Тихонова, А. Л. Печенежская // Провизор. – 2005 – № 1. – С. 13–14.
64. Хеннинг, Т. Полиэтиленгликоли и фармацевтическая промышленность / Т. Хеннинг // SÖFW-J. – 2002. – № 1. – С. 24–27.
65. Хишова, О. М. Определение сыпучести растительных материалов // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 12. – С. 15–17.
66. Чистые помещения / под ред. А. Е. Федотова ; 2-е изд., перераб. и доп. – М. : АСИНКОМ, 2003. – 576 с.