

СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

И.И. Краснюк, Н.Б. Демина, М.Н. Анурова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Руководство к практическим занятиям

Учебное пособие

Рекомендовано Координационным советом по области
образования «Здравоохранение и медицинские науки»
в качестве учебного пособия для использования
в образовательных учреждениях, реализующих программы
высшего образования по направлению подготовки
«Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая технология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 5

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Разделы программы

- **Растворы.** Определение. Классификация. Характеристика. Технологические схемы получения растворов для приема внутрь и наружного применения. Технология производства водных и неводных растворов. Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ. Растворение, способы очистки. Оценка качества растворов для приема внутрь и наружного применения. Номенклатура.
- **Сиропы.** Определение. Характеристика. Классификация. Номенклатура. Значение сиропов в лекарственной терапии. Технологические схемы получения сиропов (сахарного простого, фруктовых, лекарственных). Оценка качества сиропов.
- **Растворы для инъекций в ампулах.** Определение. Классификация. Характеристика. Требования к лекарственным формам для инъекций. Организация производства инъекционных лекарственных форм. Стандарты GMP. Растворители для инъекционных растворов. Требования к ним. Получение воды для инъекций в промышленных условиях. Хранение воды для инъекций. Неводные растворители и соразтворители. Требования к маслам, подготовка масел. Ампулы. Технологические стадии производства. Подготовка ампул к наполнению. Вскрытие и мойка ампул. Фильтрация растворов для инъекций. Наполнение ампул. Вакуумный, шприцевой способы. Определение глубины вакуума, необходимой для наполнения. Аппараты для наполнения. Запайка ампул. Контроль качества запайки. Стерилизация инъекционных растворов. Оценка качества инъекционных растворов.
- **Суспензии.** Определение. Характеристика. Требования, предъявляемые к суспензиям для внутреннего, наружного и инъекционного применения, их обоснование. Характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии суспензий. Теоретические основы изготовления суспензий. Механизация технологического

процесса. Технологические схемы получения эмульсий и суспензий. Аппаратура: реакторы, мешалки, фрикционные и коллоидные мельницы, акустические смесители и др. Факторы, вызывающие потерю агрегативной и кинетической устойчивости суспензий. Закон Стокса. Стабилизаторы, их качественный и количественный подбор. Конденсационный метод получения суспензий. Оценка качества суспензий. Упаковка. Хранение.

- **Эмульсии.** Определение. Характеристика. Классификация. Требования, предъявляемые к эмульсиям для внутреннего, наружного и инъекционного применения. Теоретические основы эмульгирования и применения их в технологии лекарственных форм. Характеристика эмульгаторов. Механизация технологического процесса. Оценка качества эмульсий. Упаковка. Хранение. Факторы, вызывающие потерю агрегативной и кинетической устойчивости эмульсий.
- **Линименты.** Определение. Технологические и аппаратурные схемы. Показатели качества. Упаковка. Хранение.

Жидкие лекарственные формы представляют собой свободные дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде.

К жидким лекарственным формам промышленного производства относятся: растворы, сиропы, суспензии, эмульсии.

Характеристика жидких лекарственных форм, их преимущества и недостатки приведены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Характеристика жидких лекарственных форм

Преимущества	Недостатки
Высокая биодоступность. Простота и удобство применения. Уменьшение раздражающего действия лекарственных средств на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Простота изготовления	Низкая стабильность из-за процессов гидролиза, окисления, микробной контаминации

В зависимости от свойств дисперсионной среды жидкие лекарственные формы принято классифицировать:

- на водные;
- неводные:
 - глицериновые;
 - спиртовые;
 - масляные и др.

5.1. РАСТВОРЫ (*SOLUTIONES*)

Информационный материал

Растворы — жидкие лекарственные формы, представляющие гомогенную однофазную систему, состоящую из двух или более равномерно распределенных веществ: растворитель и растворенное(ые) вещество(а).

В зависимости от размеров дисперсионной фазы растворы делят:

- на истинные;
- коллоидные.

В истинных растворах (часто называемых просто растворами) растворенное вещество диспергировано до атомного или молекулярного уровня, частицы растворенного вещества невидимы ни визуально, ни под микроскопом, свободно передвигаются в среде растворителя. Истинные растворы — термодинамически устойчивые системы.

Согласно ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы», к растворам относят следующие лекарственные формы.

- **Растворы для приема внутрь, для наружного и местного применения** — растворы, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ, предназначенные:
 - для приема внутрь;
 - нанесения на кожные покровы;
 - нанесения на слизистые оболочки;
 - орошения полостей тела.
- **Капли** — жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующем растворителе, и дозируемая каплями с помощью специального приспособления (капельница, пипетка и др.).
- **Микстуры** — жидкая лекарственная форма преимущественно экстенпорального изготовления, предназначенная для приема внутрь и дозируемая ложками. Сухие микстуры перед применением разводят водой до необходимого объема.
- **Ароматные воды** — водные или водно-спиртовые растворы, насыщенные компонентами эфирных масел.
- **Сиропы** — жидкая лекарственная форма, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества.

- **Концентраты для приготовления растворов** — жидкие лекарственные формы высокой концентрации, предназначенные для получения растворов путем последующего их разведения.

Растворители должны обладать:

- высокой растворяющей способностью;
- химической индифферентностью;
- биологической безвредностью;
- удовлетворительными органолептическими характеристиками;
- устойчивостью к микробной контаминации.

В качестве растворителя при производстве растворов часто используется вода очищенная, ее характеристика приведена в разделе «Водные растворы».

Неводные растворители, используемые для получения неводных растворов, делят:

- на летучие;
- нелетучие.

Такая классификация важна с технологической, фармакологической, потребительской точек зрения и для правильного соблюдения техники безопасности производства.

Для получения медицинских растворов часто используют летучие растворители, к числу которых относится спирт этиловый. В качестве нелетучих растворителей применяют, например, глицерин, масла жирные, масло вазелиновое и т.д.

Некоторые лекарственные вещества не растворяются в конкретных растворителях с получением раствора необходимой концентрации. Для растворения таких веществ используют комбинированные растворители (смеси растворителей). В качестве примера можно привести смеси этанола с глицерином, глицерина с димексидом и т.д.

Сорастворители — вещества, используемые в составе комплексных растворителей для повышения растворимости некоторых трудно растворимых лекарственных веществ. К ним можно отнести бензилбензоат, который используется для повышения растворимости в маслах, а также этанол, глицерин, пропиленгликоль, которые применяют для повышения растворимости лекарственного вещества в воде.

Характеристика наиболее часто применяемых в технологии медицинских растворов неводных растворителей приведена ниже (характеристика спирта этилового как растворителя представлена в разделе «Спиртовые растворы»).

- Глицерин (1,2,3-триоксипропан, пропантриол-1,2,3) — трехатомный спирт. Представляет собой вязкую, прозрачную, гигроскопич-

ную жидкость, смешивается с водой, этиловым спиртом в любых пропорциях. Не растворим в хлороформе и эфире. Поглощает влагу из воздуха (до 40% по массе). При смешивании глицерина с водой выделяется тепло и происходит контракция (уменьшение объема).

- Жирные масла извлекают из масличного сырья и состоят в основном (на 95–97%) из триглицеридов, содержат также воски и фосфатиды, а также свободные жирные кислоты, токоферолы, витамины и другие вещества. В качестве растворителей в составе лекарственных средств применяют абрикосовое, миндальное, оливковое, соевое и другие жирные масла. Плотность их составляет 900–980 кг/м³, показатель преломления 1,44–1,48. В этиловом спирте при комнатной температуре растворяются ограниченно; при нагревании растворимость возрастает. В воде масла практически не растворяются. Окисляются кислородом воздуха с образованием перекисных соединений, оксикислот и других продуктов. Под действием высоких температур (250–300 °С) происходит их термический распад с образованием акролеина. Основная биологическая ценность масел растительных заключается в высоком содержании в них полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидов, токоферолов и других веществ.

Вспомогательные вещества в растворах. При изготовлении растворов могут быть добавлены подходящие антимиикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, соразтворители и корригенты, разрешенные к медицинскому применению.

Укрепление и разбавление растворов

Для получения раствора требуемой концентрации из более концентрированного раствора его разводят соответствующим разбавителем. Для расчета пользуются формулами или правилом смешения.

Расчет разбавления по массе:

$$x = m \times b / a;$$

$$x = m \times (b - c) / (a - c);$$

$$y = m - x,$$

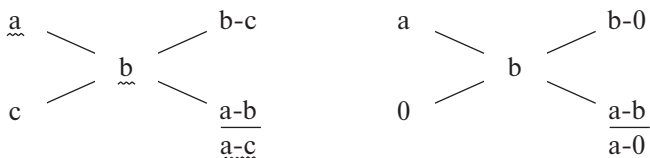
где x — необходимое количество крепкого раствора (г, кг); y — количество разбавителя (г, кг); m — количество раствора требуемой концентрации (г, кг); a — концентрация крепкого раствора в процентах по массе; b — требуемая концентрация в процентах по массе; c — концентрация слабого раствора в процентах по массе.

При расчете разбавления концентрированного раствора по объему применяют те же формулы. При этом x и y обозначают объемные количества соответствующих растворов; a , b , c — соответствующие концентрации в массообъемных процентах или в объемных процентах для этанола:

$$x = V \times b / a;$$

$$x = V \times (b - c) / (a - c).$$

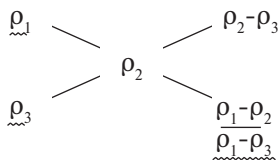
По правилу смешения при условии, что концентрация $a > b > c$ или плотность $\rho_1 > \rho_2 > \rho_3$, данные записываются следующим образом. С левой стороны сверху указывают концентрацию крепкого раствора a (или плотность крепкого раствора ρ_1); внизу слева — концентрацию разбавителя, слабого раствора c (или плотность слабого раствора ρ_3). В случае чистого растворителя $c = 0$, плотность воды $\rho_3 = 1$. В центре записывают требуемую концентрацию b (или требуемая плотность ρ_2). Цифры справа получают при вычитании по диагонали (из большего меньшее). Они показывают соответствующие (по горизонтали) количества крепкого раствора $b - c$ или $\rho_2 - \rho_3$ и разбавителя $a - b$ или $\rho_1 - \rho_2$. При сложении этих величин получают количество раствора требуемой концентрации $a - c$ или требуемой плотности $\rho_1 - \rho_3$.



Если концентрация выражена в процентах по массе, количество растворов получают в единицах массы. Если концентрация выражена в массообъемных процентах (или в объемных процентах для этанола), количество получается в объемных единицах.

Правило смешения дает возможность рассчитать, в каких соотношениях следует взять растворы, чтобы получить раствор нужной концентрации, определить количество крепкого раствора или разбавителя для получения раствора требуемой концентрации, рассчитать, какое количество стандартного раствора получится из имеющегося крепкого раствора.

Расчет разбавления по плотности возможен для растворов, не подвергающихся контракции. При разбавлении по плотности количество выражается в объемных единицах:



где количество концентрированного раствора (мл, л) плотностью ρ_1 ; количество разбавителя (мл, л) плотностью ρ_3 ; $\rho_1 - \rho_3$ — количество заданного раствора (мл, л) плотностью ρ_2 .

Расчет разбавителя по объему:

$$\begin{aligned}
 & (\rho_x - \rho_3) - (\rho_1 - \rho_2); \\
 & \quad \quad \quad V - x; \\
 x &= V \times (\rho_1 - \rho_2) / (\rho_2 - \rho_3).
 \end{aligned}$$

Расчет разбавителя по массе:

$$\begin{aligned}
 & (\rho_2 - \rho_3) - (\rho_1 - \rho_2); \\
 & \quad \quad \quad m / \rho_1 - m / \rho_3; \\
 x &= m \times \rho_3 \times (\rho_1 - \rho_2) / \rho_1 \times (\rho_2 - \rho_3),
 \end{aligned}$$

где x — объем (масса) разбавителя, л (кг); V и m — объем и масса концентрированного раствора с плотностью ρ_1 .

Аналогично можно провести расчет необходимого количества крепкого раствора для получения заданного количества стандартного раствора или для укрепления слабого раствора.

Производство растворов представлено в табл. 5.2.

Водные растворы (*Solutiones aquosae*)

В качестве растворителя для приготовления медицинских растворов используют воду категории «вода очищенная».

Достоинства воды как растворителя:

- высокая биологическая доступность водных растворов лекарственных веществ;
- дешевизна;
- простота получения.

Недостатки:

- химическая неустойчивость лекарственных веществ при хранении:
 - гидролиз;
 - окисление;
- подверженность микробной контаминации;
- необходимость использования упаковки из химически стойкого стекла для предупреждения выщелачивания.

Таблица 5.2. Производство растворов для приема внутрь и наружного применения

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем пользоваться	Контроль
Составление рабочей прописи для получения заданного количества раствора	Расчеты проводят исходя из стандартных составов или стехиометрических уравнений	Обучающие задачи	Контроль расчетов
Подготовка исходных веществ	Измельчение труднорастворимых лекарственных веществ, подготовка растворяющей, взвешивание, отмеривание	Ступка с пестиком; весы технические, ручные, разновес; мерные цилиндры, стеклянные колбы, спиртометры, денсиметры, термометр	Плотность растворителя, концентрация водно-спиртовых растворов
Приготовление растворов: растворением, химическим взаимодействием	<p>1. Водные растворы получают по массе и массообъемным способом. Водно-спиртовые растворы готовят массообъемным способом (лекарственное вещество взвешивают и доводят растворителем до требуемого объема) или по массе, но с учетом массообъемной концентрации и плотности раствора.</p> <p>2. Растворы на вязких растворителях (масло, глицерин) и сироп сахарный готовят по массе.</p> <p>3. Разбавление кислот, щелочей проводят по массе. Крепкие растворы кислот, щелочей осторожно, тонкой струей добавляют к воде при помешивании.</p> <p>4. Растворы основного ацетата свинца, основного ацетата алюминия готовят химическим взаимодействием. Последний получают также электролизом</p>	<p>Механизированная мешалка, стеклянная палочка, водяная баня, фарфоровая чашка, газовая горелка; обучающие задачи; водяная баня, колба с обратным холодильником, установка для электролиза</p>	<p>Соблюдение техники безопасности. Разбрызгивание жидкости недопустимо!</p>

Окончание табл. 5.2

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем пользоваться	Контроль
Фильтрация	Водные растворы фильтруют при атмосферном давлении, под вакуумом или избыточном давлении. Растворы, содержащие летучие растворители процеживают, масляные растворы фильтруют в нагретом состоянии на фильтрах под давлением или с помощью воронки с подогревом	Фильтровальная бумага, вата, марля, стеклянная воронка, воронка Бюхнера с колбой Бунзена; воронка для горячего фильтрования	Раствор должен быть прозрачным
Упаковка и маркировка	Растворы упаковывают во флаконы, укупоривая пробками	Флаконы с резиновыми или пластмассовыми пробками и навинчивающимися колпачками	Внешний вид, отсутствие видимых невооруженным глазом механических частиц, надежность укупорки
Стандартизация	См. табл. 5.3	Приборы для инструментального метода анализа, набор денсиметров	Приготовленный раствор должен быть стандартным

Таблица 5.3. Показатели качества растворов для приема внутрь и наружного применения

Показатель	Метод определения/требования
<p>Описание</p> <p>Извлекаемый объем/масса содержимого упаковки ОФС.1.4.2.0002.15</p>	<p>В соответствии с нормативным документом</p> <p>При объеме упаковок не более 250 мл Для недозированных препаратов. Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок должно быть не менее 100%, и ни одна из упаковок не должна иметь объем менее 95% от указанного на этикетке.</p> <p>Среднее значение объема содержимого из 30 упаковок должно составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке, и объем не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 95%, но не менее 90% объема, указанного на этикетке.</p> <p>Для однодозовых препаратов. Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок должно быть не менее 100%, и объем каждой из 10 упаковок должен находиться в интервале от 95 до 110% от объема, указанного на этикетке.</p> <p>Среднее значение объема содержимого из 10 упаковок, полученного из 30 упаковок, должен составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке, и объем не более одной из 30 упаковок может выходить за пределы 95–110%, но должен находиться в пределах 90–115% от объема, указанного на этикетке.</p> <p>При объеме упаковок более 250 мл Объем жидкости, полученной из одной упаковки, должен составлять не менее 100% от объема, указанного на этикетке</p>
<p>Подлинность, содержание лекарственных веществ</p> <p>Микробиологическая чистота</p>	<p>В соответствии с нормативным документом</p> <p>Растворы для приема внутрь должны соответствовать категории 3А; общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 мл; общее число грибов не более 10^2 в 1 мл; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мл</p> <p>Растворы для наружного применения — категории 2</p>
<p>Спирт этиловый (для спиртовых растворов)</p>	<p>При концентрации ниже 40% в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0016.15 «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах», при концентрации выше 40% нормируется показатель качества «плотность»</p>

Окончание табл. 5.3

Показатель	Метод определения/требования
рН (для водных и спиртовых растворов)	В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации
Плотность (для неводных растворов)	
Вязкость (для растворов ВМС)	
Кислотное и перекисное число (для масляных растворов)	
Прозрачность	
Цветность	

Получение и применение воды очищенной. Воду очищенную получают из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другими способами. Воду очищенную используют для производства лекарственных средств, воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств.

Показатели качества воды очищенной

Описание: бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

pH от 5,0 до 7,0.

Электропроводность: предельно допустимое значение при 20 °C 4,3 мкСм/см.

Сухой остаток не должен превышать 0,001%.

Отсутствие восстанавливающих веществ, углерода диоксида, нитратов и нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция и магния.

Аммония не более 0,00002%.

Тяжелых металлов не более 0,00001%.

Микробиологическая чистота: не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Испытание проводят методом мембранной фильтрации. Объем образца для испытания должен составлять не менее 50 мл.

Хранение и распределение

Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Лабораторная работа 5.1. Получение водных растворов основного ацетата свинца и основного ацетата алюминия

Задание

1. Приготовить раствор основного ацетата алюминия.
2. Приготовить раствор основного ацетата свинца.
3. Провести анализ полученного раствора.
4. Составить проекты технологической и аппаратурной схем получения раствора.
5. Решить задачи на разведение и укрепление растворов.
6. Составить номенклатурный список растворов с указанием растворителя, концентраций раствора, способа приготовления и применения.

Выполнение лабораторной работы

Способы получения и характеристика водных медицинских растворов основного ацетата свинца и основного ацетата алюминия представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4. Способы получения и характеристика водных медицинских растворов, рекомендуемых для получения на практических занятиях

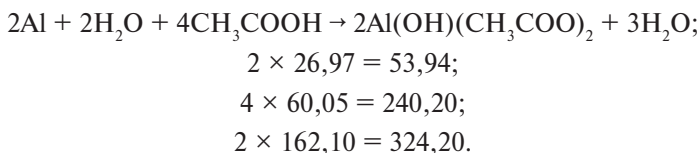
Наименование раствора	Описание	Получение	Показатели качества	Применение
Жидкость Бурова (<i>Liquor Burovi</i>), 8% раствор алюминия ацетата основного (<i>Solutio Aluminium subacetatis</i> 8%)	Бесцветная прозрачная жидкость кислотной реакции со слабым запахом уксусной кислоты	Электрохимический и химический способы	Основной уксусно-алюминиевой соли (оксоацетата алюминия) должно быть 7,6–9,2%	Вяжущее и противовоспалительное средство для наружного (при разведении в 10, 20 раз). В больших концентрациях обладает антисептическими свойствами
Раствор свинца ацетата основного (<i>Solutio Plumbisubacetatis</i>)	Бесцветная прозрачная или с незначительным белым осадком жидкость слабощелочной реакции. Плотность 1,225–1,230	Взаимодействием оксида свинца с ацетатом свинца или оксида свинца с кислотой уксусной	Содержание свинца должно быть 16,7–17,4%	Вяжущее средство для обмывания и примочек при ушибах в виде 2% водного раствора; 0,25–0,5% растворы используют при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек

Жидкость Бурова (*Liquor Burovi*), 8% раствор основного ацетата алюминия (*Solutio Aluminium subacetatis* 8%)

Электрохимический способ получения. Принцип: анодное растворение алюминия в 8% растворе уксусной кислоты.

В результате диссоциации в растворе накапливаются ионы алюминия, гидроксила, ацетата. Электролиз заканчивается, когда количество

Al^{3+} , OH^- , CH_3COO^- будет достаточным для образования одноосновной уксусно-алюминиевой соли:



Приготовление. Раствор основного ацетата алюминия производится в электролизере (рис. 5.1), который представляет собой алюминиевую ванну, служащую катодом (1). Ванна имеет рубашку (2) для охлаждения холодной проточной водой. Внутри ванны укрепляют аноды (3), изготовленные из алюминиевых листов толщиной 2,0–2,5 мм марки А-1. Во избежание короткого замыкания между анодами и катодом устанавливают изоляторы.

Электроды подключены в цепь, которая имеет выпрямитель тока (4) для преобразования переменного тока (5) в постоянный, амперметр (6) 2,0–2,5 А (с точностью 0,001 А), вольтметр (7) 15–30 В (с точностью 0,5 В).

Технологический процесс состоит из трех стадий.

1. **Подготовка электролита и электродов.** Ванну электролизера и анод обрабатывают 10% раствором хлористоводородной кислоты для очистки поверхности от оксида алюминия, затем промывают во-

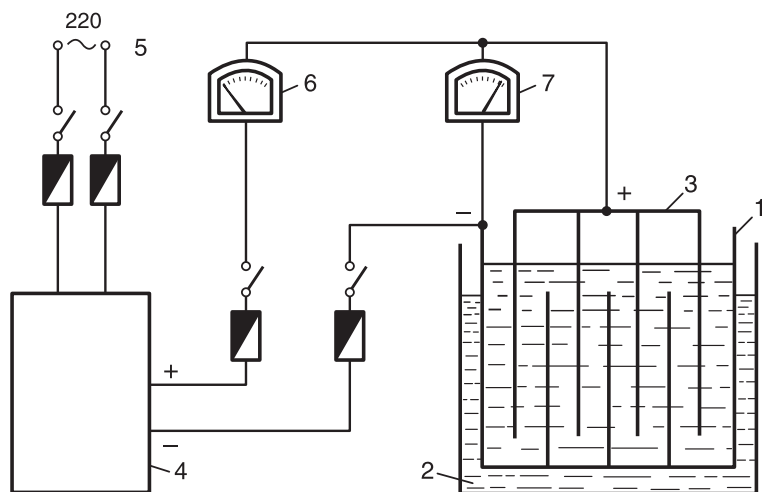


Рис. 5.1. Установка для электролиза (объяснение в тексте)

допроводной и дистиллированной водой. После этого в ванну сливают электролит — 8% раствор уксусной кислоты, подключают ванну к выпрямителю и включают ток.

- 2. Проведение электролиза.** Силу тока поддерживают в пределах 1,0–1,25 А, плотность тока 0,48–0,83 А/дм², напряжение 4,5–5,5 В, температура электролита 17–20 °С. Растворение алюминия продолжается несколько часов до получения раствора плотностью 1,040–1,046 и рН 4,0–4,7, после чего выпрямитель выключают из сети и отключают ванну.

- 3. Очистка раствора.** Раствор сливают, отстаивают и фильтруют.

Химический способ получения. Принцип: получение гидроксида алюминия с последующим его растворением в кислоте уксусной для образования раствора одноосновной уксусно-алюминиевой соли:



$$2 \times 474,4 = 948,8;$$



$$4 \times 60,05 = 240,2;$$

$$2 \times 162,1 = 324,2.$$

Рабочая пропись:

Квасцов калиевых 46,5 г.

Кальция карбоната 14,5 г.

Кислоты уксусной разведенной (30%) 39,0 г.

Воды очищенной достаточное количество.

Приготовление. Технологический процесс состоит из четырех стадий.

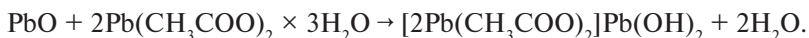
- 1. Подготовка исходных материалов.** В стеклянной колбе вместимостью 1–1,5 л растворяют 46,5 г квасцов примерно в 0,5 л горячей дистиллированной воды. В ступке растирают в мельчайший порошок 14,5 г кальция карбоната с 25 мл воды.
- 2. Получение осадка гидроксида алюминия.** Осаждение гидроксида алюминия производится при температуре не выше 20 °С. При этом условии получается осадок, легко реагирующий с кислотой уксусной, а из теплых растворов образуется грубозернистый осадок, трудно растворяющийся в кислоте уксусной. К охлажденному прозрачному раствору квасцов при перемешивании понемногу (осторожно, жидкость сильно вспенивается вследствие выделения углекислого газа) прибавляют суспензию кальция

карбоната. Смесь перемешивают в течение 20 мин для удаления углекислоты и доведения реакции до конца. При этом в растворе находится калия сульфат, а в осадке — алюминия гидроксид и кальция сульфат. Полученную смесь отстаивают, прозрачную жидкость сливают, а осадок на воронке Бюхнера отмывают водой от электролитов. Полноту удаления калия сульфата проверяют с натрий кобальтгексанитритом $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_2]_6$, при этом не должно быть желтого осадка калийкобальтгексанитрита.

3. **Растворение осадка в кислоте уксусной.** Промытый почти сухой осадок переносят в колбу вместимостью 200 мл, добавляют 39,0 г разведенной 30% кислоты уксусной и перемешивают. В закрытой колбе смесь оставляют в покое на 2–3 сут (до следующего занятия). Полученный раствор отделяют от осадка декантацией.
4. **Очистка раствора производится фильтрованием.**

Раствор основного ацетата свинца (*Solutio Plumbi subacetatis*)

Получение (1-й способ) раствора основного ацетата свинца взаимодействием свинца оксида со свинца ацетатом с образованием раствора основной уксусно-свинцовой соли $[\text{2Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2]\text{Pb}(\text{OH})_2$, (М.М. 891,9):



Рабочая пропись:

Свинца ацетата 30 г.

Свинца окиси 10 г.

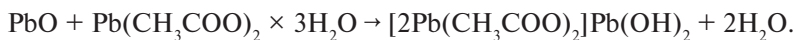
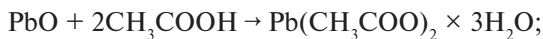
Воды очищенной до 100 мл.

Приготовление. Технологический процесс состоит из трех стадий.

1. **Получение уксусно-свинцовой соли основной.** Свинца ацетат, свинца оксид, растертые в ступке в мельчайший порошок, и примерно 30 мл горячей свежeproкипяченной дистиллированной воды помещают в колбу вместимостью 200 мл и тщательно перемешивают в течение 30 мин до образования белой массы.
2. **Растворение основной уксусно-свинцовой соли.** По окончании взаимодействия к смеси добавляют остальное количество хорошо прокипяченной горячей дистиллированной воды и снова тщательно перемешивают в течение 5 мин. Жидкость переносят в колбу, плотно закрывают пробкой и оставляют для отстаивания на 2 сут (до следующего занятия).
3. **Фильтрование.** Отстоявшуюся жидкость фильтруют через складчатый фильтр в сухую колбу, прикрывая воронку стеклом для за-

щиты от углекислого газа воздуха (с углекислым газом образуются основные соли свинца карбоната, почти нерастворимые в воде).

Получение (2-й способ) основного ацетата свинца взаимодействием свинца оксида с кислотой уксусной:



Рабочая пропись:

Кислоты уксусной 80% 10 г.

Свинца оксида 19 г.

Воды очищенной 72 мл.

Технологический процесс состоит из двух стадий.

1. **Получение свинца ацетата.** В колбу с обратным холодильником помещают 10 г 80% уксусной кислоты, 2 мл свежeproкипяченной дистиллированной воды и нагревают на водяной бане до 60 °С, после чего загружают 19 г мельчайшего порошка свинца оксида. Смесь нагревают до 80 °С при интенсивном помешивании до получения жидкости сероватого цвета. Это указывает, что свинца оксид полностью вступил в реакцию. Добавляют 70 мл свежeproкипяченной воды и нагревают до 80–95 °С. Смесь отстаивают 2 сут при комнатной температуре.
2. **Фильтрование.** Раствор быстро фильтруют в сухую колбу и укупоривают.

Спиртовые растворы (*Solutiones spirituosae*)

Спирт этиловый — бесцветная жидкость с характерным запахом и глущим вкусом, легко воспламеняющаяся и горючая. По фармакологическим свойствам относится к депрессантам (угнетает центральную нервную систему), проявляет наркотическое и токсическое действие на организм, из-за антисептических свойств может применяться как консервант. Хороший растворитель, во всех соотношениях смешивается с водой. В фармацевтической технологии используется спирт ректифицированный с концентрацией 95,57% (m). При смешивании с водой происходит контракция, которая выражается в изменении объема и нагревании.

Особые физико-химические свойства этилового спирта (горючесть, летучесть, способность гидратироваться) стали причиной ряда особенностей в технологии спиртовых растворов. При разведении этилового

спирта необходимо учитывать явление контракции. Из-за летучести и пожароопасности в технологии спиртовых растворов не применяют нагревание до высоких температур, а для предотвращения потери растворителя все процессы проводят в закрытом оборудовании (для предотвращения потери летучего растворителя), фильтрование проводят, используя друк-фильтры.

На производство поступает 96,2–96,7% этанол, который разводят водой до требуемой концентрации.

Концентрация этанола выражается в объемных процентах (%) и в процентах по массе (%_m). Если нет значка «m» после обозначения концентрации, то подразумеваются объемные проценты.

Концентрация этанола в объемных процентах (C_v) показывает, какое количество миллилитров безводного этанола (б/в) содержится в 100 мл водно-спиртового раствора при 20 °С. Концентрация этанола в процентах по массе (C_m) показывает, какое количество граммов безводного этанола содержится в 100 г водно-спиртового раствора. Соотношения между объемными процентами и процентами по массе указываются в алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII, составленной на основании зависимости:

$$C_v \times \rho_{\text{б/в этанола}} = C_m \times \rho_{\text{водно-спиртового раствора}}$$

В таблице приведены также значения плотности водно-спиртовых растворов при 20 °С и содержание безводного этанола (количество граммов в 100 мл при 20 °С и количество миллилитров в 100 г при взвешивании на воздухе).

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах определяют стеклянными и металлическими спиртомерами с учетом температуры раствора, а также по плотности (рис. 5.2), используя алкоголиметрическую табл. 1 ГФ РФ XIII (при температуре 20 °С) и I–IV ГОСТ.

Стекланный спиртомер при температуре 20 °С показывает концентрацию этанола в объемных процентах. Если показания снимаются при другой температуре, концентрацию находят с помощью табл. III ГОСТ. Концентрация этанола стеклянными спиртомерами класса 0,5 определяется с точностью 0,5%. Комплект состоит из двух или трех спиртомеров (0–60%, 60–100% или 0–40%, 40–70%, 70–100%).

Показания металлического спиртомера условны и складываются из показания гирьки и шкалы. Металлический спиртомер снабжен комплектом из 10 гирек: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 условных единиц.

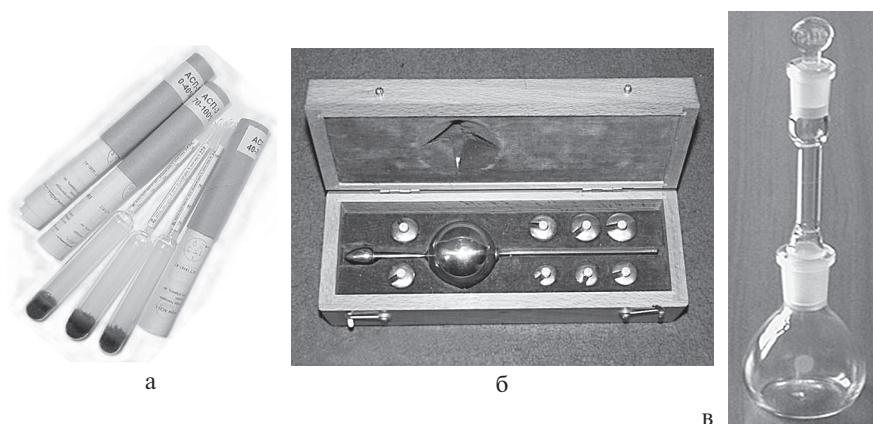


Рис. 5.2. Приборы для определения концентрации этанола: а — стеклянный спиртомер; б — металлический спиртомер; в — пикнометр

Шкала имеет 10 больших делений, каждое из которых делится на 5 малых. Цена большого деления — 1, малого — 0,2. При погружении спиртомера без гирьки к показаниям шкалы прибавляют 100, а при погружении с гирькой — показания гирьки. Точность определения 0,1 деления шкалы спиртомера. Концентрация этанола в объемных процентах по показаниям металлического спиртомера определяется с помощью табл. IV ГОСТ. Денсиметр (ареометр) при температуре 20 °С показывает плотность раствора ρ_{20} , по которой находят концентрацию этанола, пользуясь алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII. Концентрацию этанола по показаниям денсиметра при температуре, отличающейся от 20 °С, определяют с помощью табл. I и II ГОСТ.

Более точно плотность растворов определяют пикнометром при 20 °С, рассчитывают ρ_{20} по формуле (ГФ РФ XII) и находят концентрацию этанола по алкоголиметрической табл. 1 ГФ РФ XIII.

Разбавление водно-спиртовых растворов. Проводится по объему и по массе. При этом концентрация должна быть выражена соответственно в объемных процентах или в процентах по массе.

При разбавлении по объему рассчитывают необходимое количество крепкого этанола. Определение количества воды затруднено вследствие явления контракции, поэтому водой доводят раствор до требуемого объема при температуре 20 °С. В ГФ РФ XIII имеются две алкоголиметрические таблицы (3 и 4) для разбавления небольших количеств этанола по объему с учетом контракции.

В производственных условиях этанол разводят в основном по массе (температура при этом не имеет значения), для чего объемную концентрацию этанола переводят в проценты по массе и проводят расчет по формуле или правилу смешения. При разведении небольших количеств этанола по массе без перевода объемной концентрации в концентрацию по массе пользуются алкоголиметрической табл. I ГФ РФ XIII, в которой указывается количество граммов воды и этанола для получения 1 кг водноспиртового раствора требуемой концентрации. Концентрация этанола в таблице выражается целыми числами объемных процентов.

Учет этанола. На спиртобазах учет проводится по объему безводного этанола при 20 °С. Склады фармацевтических предприятий получают этанол-ректификат по объему с указанием температуры в мернике, показания металлического спиртомера, концентрации этанола (при 20 °С), множителя объемного содержания безводного этанола, объема безводного этанола при 20 °С.

Перевод объема полученного этанола-ректификата в массу проводится путем взвешивания, а также по расчету через абсолютный этанол по табл. VI ГОСТ, составленной с учетом взвешивания в воздухе.

Учет ведется по массе 96% (или 95%) этанола. В связи с этим количество полученного и израсходованного этанола пересчитывают на 96% этанол.

Лабораторная работа 5.2. Определение концентрации, разбавление и учет этанола

Задание

1. Определить содержание этанола в водно-спиртовом растворе.
2. Приготовить раствор этанола заданной концентрации.
3. Рассчитать объем безводного этанола при 20 °С, содержащегося в водно-спиртовом растворе, и массу водно-спиртового раствора, используя таблицы ГОСТ. Сравнить с массой раствора, полученной при взвешивании.
4. Рассчитать массу 96% этанола в водно-спиртовом растворе.
5. Составить проекты аппаратурной и технологической схем получения спиртового медицинского раствора.
6. Составить номенклатурный список неводных растворов, указать растворитель, концентрацию раствора, применение.

Выполнение лабораторной работы

Способы получения, состав и характеристика спиртовых медицинских растворов представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Способы получения, состав и характеристика спиртовых медицинских растворов, рекомендуемых для проведения практических занятий

Наименование раствора	Состав	Описание	Получение	Показатели качества	Применение
Раствор салициловой кислоты. Спирт салициловый (<i>Solutio Acidisaliicylici spirituosus</i>)	Кислоты салициловой 10,0 г Спирта 70% до 1 л	Прозрачная бесцветная жидкость со спиртовым запахом	Растворением	Плотность не более 0,892 г/см ³ . Содержание салициловой кислоты 0,95–1,05%	Антисептическое средство, отвлекающее и раздражающее
Раствор Люголя с глицерином (<i>Solutio Lugoliscum Glycerine</i>)	Йода 1 г Калия йодида 2 г Глицерина 94 г Воды очищенной 3 г	Прозрачная сиропообразная жидкость красного цвета с запахом йода	Получение концентрированного раствора йода и калия йодида в воде при длительном перемешивании. Затем при перемешивании добавляют глицерин с плотностью 1,240. Фильтруют	Плотность 1,235–1,260 г/см ³ . Содержание йода 0,95–1,05%, калий йодида 1,9–2,1%	Наружно как противовоспалительное средство для смазывания слизистой оболочки гортани и полости рта

Сиропы (*Sirupi*)

Информационный материал

Сиропы (ОФС.1.4.1.0012.15) — жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества. Сиропы широко используются в составе детских лекарственных форм с скорректированным вкусом.

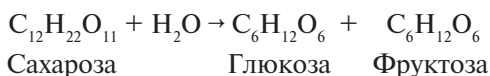
Основное вещество для производства сиропов — сахароза. Для приготовления сиропов используется сахар с содержанием сахарозы не менее 99,9%. Концентрация сахарозы в сиробах ниже насыщенной, но не менее 45% (м/м) и не более 64% (м/м). В последние годы для снижения калорийности сиропов и для обеспечения возможности применения у пациентов, страдающих диабетом, сиропы стали готовить на подсластителях, примеры таких веществ и их характеристика приведены в табл. 5.6.

Сиропы, приготовленные не на сахарозе, могут иметь низкую вязкость. В таких случаях в их состав вводят вязкие растворители (например, глицерин, пропиленгликоль) и/или высокомолекулярные вещества (например, метилцеллюлозу). Для обеспечения стабильности в сиропы включают антимикробные консерванты (спирт этиловый, натрия бензоат, нипагин, сорбиновую кислоту и др.), для улучшения органолептических свойств — корригенты вкуса и запаха (ванилин, вишневый сок, масло апельсина и др.).

Приготовление сиропов. Простой сахарный сироп получают растворением сахара в кипящей воде (горячий метод) или без нагревания способом перколяции (табл. 5.7, 5.8).

Сахар заливают небольшим количеством воды очищенной, оставляют на 30 мин для разрыхления сахара, затем добавляют оставшееся количество воды и перемешивают до полного растворения, нагревая до температуры 60–70 °С. После растворения сироп необходимо дважды довести до кипения и удалить образовавшуюся пену. Варка сироба должна производиться кратко, во избежание карамелизации, приводящей к изменению цвета и образованию редуцирующих веществ (продуктов деградации сахара).

Горячий метод получения сироба может сопровождаться гидролизом сахарозы, протекающей по реакции:



В результате гидролиза происходит инверсия сахарозы (от лат. *inversion* — перестановка) — изменение в растворе направления угла вращения плоско поляризованного света.

Удельное вращение сахарозы « α » равно $+66,53^\circ$ (26% водный раствор), глюкозы — от $+51,5$ до $+53^\circ$ (10% водный раствор), фруктозы — 92° (10% водный раствор). Фруктоза обладает большей и обратной по отношению к сахарозе и глюкозе величиной удельного вращения « α », что и приводит к инверсии — изменению знака вращения раствора с «+» на «-».

Приготовление лекарственных сиропов. Простой сахарный сироп используется в качестве основы для приготовления лекарственных сиропов. В зависимости от состава, их получают либо добавлением лекарственных веществ к сахарному сиропу, либо растворением сахара в водном растворе лекарственного вещества.