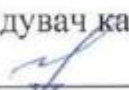


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра технології ліків**

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри  
 (Борисюк І.Ю.)  
« 27 » серпня 2021 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**


Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»

Практичне заняття № 3. Тема: **«Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини. Сиропи. Розчини ін'єкцій в ампулах»**

для аспірантів

Практичне заняття розробив:

асистент  
 (Молодан Ю.О.)

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри  
«27» серпня 2021 р.

Протокол № 1

Одеса 2021

### Практичне заняття № 3

**Тема заняття:** «Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини. Сиропи. Розчини для ін'єкцій в ампулах».

**Мета:** вивчити особливості технології отримання водних, спиртових, гліцеринових, олійних, розчинів твердих речовин, розчинів рідких речовин та ароматних вод. Орієнтуватися в процесах їх приготування та обладнанні. Знати загальні свідчення одержання ароматних вод, розумітися в їх призначенні та номенклатурі; ознайомитися з особливостями технології одержання сиропів та ін'єкційних розчинів, орієнтуватися в основних технологічних схемах виробництва ампул, вміння раціонально підбирати обладнання, скласти технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту.

**Основні поняття:** ароматні води, водні розчини, неводні розчини, розчини, розчинення, ампули, ароматизатори, асептика, загусники, карамелізація цукру, розчини для ін'єкцій, сиропи, стерилізація.

**Обладнання:** мірні циліндри, хімічні склянки, колби, скляна палочка, шпатель, піпетка, терези, вода, реактор, мікроконтролер, густиноміри, нутч- і друк-фільтри, фільтр ХНДХФІ, установки стерилізуючої фільтрації, ампули або флакони, гнучкі контейнери, шприц-ампули, флакони.

**Навчальний час:** 10 годин.

#### План

#### I. План практичного заняття

- Надавати біофармацевтичну оцінку розчинам.
- Характеристику поняття розчинності та основних розчинників, які використовують в приготуванні фармацевтичних розчинів.
- Використання розчинів як лікарської форми згідно Державної Фармакопеї України.
- Характеристику деяких розчинників, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
- Характеристику спиртових розчинів.
- Характеристику, призначення і номенклатуру ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.
- Основну характеристику сиропів. Основні групи сиропів.
- Технологію приготування смакових сиропів.
- Технологію приготування лікарських сиропів.
- Використання сиропів у педіатричній практиці.
- Допоміжні речовини у виробництві сиропів. Корекція смаку, кольору та запаху у сиропах.

стор. 2

- Дослідження фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей сиропів.
- Контроль якості сиропів. Нові напрямки розвитку лікарських форм у вигляді сиропів.
- Розчини для ін'єкцій. Головні вимоги до ін'єкційних розчинів.
- Ін'єкційні розчини в ампулах. Асептичні умови виготовлення.
- Ампульне скло. Виготовлення ампул и підготовка до наповнення.

**Основні завдання практичного заняття:**

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій приготування розчинів, характеристику розчинників, які необхідні для приготування, а також ароматних вод, які виготовляються в приготуванні.
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій приготування сиропів, їх фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей, а також розчинів для ін'єкцій, вимоги до них, асептичні умови виготовлення.

**II. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття**

1. Охарактеризуйте фармацевтичні розчини. В чому біофармацевтична оцінка розчинів?
2. Поняття розчинності та характеристика розчинників. Які розчини використовуються як лікарські форми згідно ДФУ?
3. Охарактеризуйте деякі розчинники, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
4. Характеристика спиртових розчинів. Які правила приготування спиртових розчинів?
5. Характеристика, призначення і номенклатура ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.
6. Що таке сиропи як лікарський препарат? Назвіть основні групи сиропів.
7. В чому особливість технології приготування смакових сиропів?
8. В чому особливість технології приготування лікарських сиропів?
9. Яке основне використання сиропів у педіатричній практиці?
10. Назвіть основні допоміжні речовини у виробництві сиропів.
11. В чому полягає сутність дослідження фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей сиропів?
12. Як проходить контроль якості сиропів? Назвіть основні напрямки розвитку лікарських форм у вигляді сиропів.

13. Охарактеризуйте розчини для ін'єкцій. Які головні вимоги до ін'єкційних розчинів вам відомі?
14. Охарактеризуйте ін'єкційні розчини в ампулах. В чому полягають асептичні умови виготовлення.
15. Що таке ампули? Назвіть основні стадії виготовлення та заповнення розчинами.

**Розчини** – рідкі гомогенні системи, що складаються з розчинника і одного або декількох компонентів, розподілених в ньому у вигляді іонів або молекул.

Розчини для медичного застосування відрізняються великою різноманітністю властивостей, складу, способів отримання, застосування і займають проміжне положення поміж хімічними сполуками і механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від сумішей - однорідністю. Однією з важливих особливостей процесу розчинення є його спонтанність.

В залежності від агрегатного стану речовин, що розчиняються, всі розчини розділяються на розчини твердих, рідких і газоподібних речовин, а залежно від вживаного розчинника – водні, спиртові, гліцеринові та олійні розчини. Крім того, особливу групу складають сиропи і ароматні води.

Технологія приготування фармацевтичних розчинів зводиться до операцій розчинення або змішування, очищення та фасування. При незначному розчиненні деяких речовин вдаються до використання операцій нагрівання і попереднього подрібнення.

Розчини мають багато переваг перед іншими лікарськими формами, тому що значно швидше всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. А вадами розчинів є їх великий об'єм, можливі гідролітичні і мікробіологічні процеси, що спричиняють швидке руйнування готового продукту.

Знання технології розчинів важливе при виготовленні майже всіх інших лікарських форм, де розчини є напівпродуктами або допоміжними компонентами.

Розчини займають проміжне становище між хімічними сполуками і механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від сумішей - однорідністю. Тому розчинами називають однофазні системи змінного складу, утворенні не менш як двома незалежними компонентами. Найважливіша особливість процесу розчинення – це його спонтанність. Достатньо простого зіткнення речовини з розчинником, щоб через деякий час утворилася однорідна система, тобто розчин.

Розрізняють водні та неводні розчини. До останніх належать розчини в органічних розчинниках. Розчини солей, кислот і лугів, в основному водні.

За точністю вираження концентрації розчини поділяють на приблизні, точні та емпіричні.

**Концентрацією розчину** називається масовий (об'ємний) вміст розчиненої, речовини в певній кількості або в певному об'ємі розчину.

Концентрації розчинів звичайно виражають у масових та об'ємних (для рідин) процентах, у молях, які містяться в одиниці об'єму розчину, а також титром і молярністю.

Розчини з високою концентрацією розчиненої речовини називаються концентрованими, з низькою - розбавленими. Концентрації приблизних розчинів звичайно виражають у масових процентах, точних - в молях, які містяться в 1 кг розчину, або титром.

Розчини можуть бути отримані з концентратів і твердих лікарських форм (порошків, таблеток, гранул, ліофілізатів і інші). Різновидом концентрованих розчинів є стандартні фармакопейні розчини, які являють собою водні або спиртові розчини деяких діючих речовин (промислового виробництва) строго певної концентрації, зазначеної у відповідних фармакопейних статтях. Зміст діючих речовин в розчині виражають в відсотковій концентрації (масо-об'ємного, масової або об'ємної). При виготовленні розчинів використовують масо-об'ємний спосіб приготування.

*Водні розчини* отримують розчиненням діючих та допоміжних речовин в відповідному розчиннику, найчастіше у воді очищеної, розведенням концентратів або стандартних фармакопейних розчинів. Водні розчини нестійкі при зберіганні через можливі гідроліз, мікробну контамінацію, окиснення тощо. Тому номенклатура розчинів обмежена і включає лише препарати масового виробництва, придатні для тривалого зберігання. Зараз у фармакопейних статтях встановлено норми мікробного забруднення - не більше 1000 мікроорганізмів і 100 грибоків у 1 мл розчину за повної відсутності патогенної мікрофлори. Воду і водні розчини, близькі по щільності до води, відмірюють, тверді лікарські речовини відважують. Розчинники і розчини, щільність яких більше або менше 1,0 відважують.

Терапевтичний ефект при лікуванні водними розчинами можна регулювати, змінюючи ступінь дисоціації та сольватації лікарських речовин додаванням електролітів, ПАВ, зміною значення рН і в'язкості.

Технологія їх приготування зводиться до простих операцій розчинення або змішування, очищення і фасування.

*Неводні розчини* - це справжні розчини, які готують на неводних розчинниках. Розчинники розподіляються на легкі (спирт етиловий, ефір, хлороформ, скипидар та інші, які мають сильний запах) та нелеткі (жирні олії, гліцерин, вазелінова олія).

Неводні розчини використовують, як для внутрішнього так і для зовнішнього застосування у вигляді крапель, розтирань, компресів.

*Загальна технологія неводних розчинів:*

- готують безпосередньо у відпускному флаконі;
- в першу чергу вносять лікарські речовини, а потім додають розчинник, тому що через вузьке горло склянки внести лікарські речовини утруднено;
- готують неводні розчини за винятком спиртових розчинів ваговим методом, тобто і речовини і розчинник беруть за масою;
- неводні розчини проціджують при необхідності;
- готують розчини тільки в сухому посуді, тому що вода може стати причиною псування олійних та ефірних розчинів, привести до розведення спиртових, гліцеринових розчинів.

Найчастіше з летких розчинників використовують спирт етиловий. Номенклатура спиртових розчинів широка і включає: розчини йоду, камфори, ментолу, брильянтового зеленого, метиленового синього; кислоти мурашину, саліцилову, борну; нашатирно-анісові краплі і т. ін. Спиртові розчини проціджують при необхідності через сухий ватний тампон.

Деякі спиртові розчини, які відносяться до стандартних готують завжди тільки на спирті відповідної концентрації, так:

1. на 60 % спирті готують розчини діамантового зеленого 1-2%;
2. на 70 % - розчини кислоти борної 0,5-3 %, кислоти саліцилової 1-2 %, левоміцетину 12 %, резерпіну 1-2 %, таніну - 4 %, фурациліну 1:1500, камфори 2-10 %
3. на 90 % - розчини ментолу 1-2 %;
4. на 95 % - розчини перекису водню 1,5 % (3 % перекис водню спирту порівну), та 10 % розчин йоду;
5. на 96 % - розчини цитралю 1 %, нітрогліцерину 1 %, розчин йоду 1-2 %.

Олії, гліцерин відносяться до в'язких речовин і дифузія (розчинення) протікає дуже повільно і тому неводні розчини на нелетких розчинниках готують при нагріванні на водяній бані, склянку закупорюють, періодично збовтують. Готують ваговим методом.

*Гліцеринові розчини.* Розчинення лікарських речовин у гліцерині відбувається при нагріванні або без нього. Це залежить від термолабільності лікарських речовин. Через високу в'язкість гліцерину для зменшення часу розчинення реактори нагрівають до температури 40-50 °С.

*Олійні (масляні) розчини.* У жирних оліях та вазеліновому маслі добре розчиняється багато лікарських речовин, призначених для зовнішнього застосування.

*Ароматні води* отримують декількома способами: перегонкою ефіроолійних рослинної сировини з водяною парою, розчиненням ефірного масла в воді або розведенням концентратів. Для підвищення стійкості ароматних вод в їх склад може бути доданий спирт 96%.

### **Біофармацевтична оцінка розчинів**

Широке застосування рідких лікарських форм обумовлене тим, що вони мають цілий ряд **переваг** перед іншими лікарськими формами:

- різноманітність способів призначення;
- зниження подразнюючих властивостей деяких лікарських речовин (бромідів, йодидів);
- простота і зручність застосування, особливо в педіатрії і геріатричній практиці;
- можливість маскування неприємного смаку;
- при прийомі усередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (порошки, таблетки та ін), дія яких виявляється після розчинення їх в організмі;
- пом'якшувальна й обволікаюча дія ряду лікарських речовин виявляється найбільш повно при їх застосуванні у вигляді рідких ліків;
- деякі лікарські речовини: магнію оксид, крейда, вугілля, біла глина, вісмуту нітрат основний - найкраще виявляють адсорбційну дію у вигляді тонких суспензій.

Разом з тим, рідкі лікарські форми мають і деякі **недоліки**:

- розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому;
- розчини є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, звідси малий термін зберігання рідких лікарських форм - не більше 3 діб;
- менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки;
- за точністю дозування рідкі ліки уступають твердим лікарським формам.

Для усунення цих недоліків деякі лікарські форми, застосовувані в рідкому виді, готуються на заводах у вигляді дозованих форм (таблеток, сухих мікстур, порошків), які розчиняються у воді самими хворими перед уживанням.

Розчини зазвичай характеризуються кількісною перевагою однієї складової частини, яку прийнята називати розчинником. Лікарський засіб (чи засоби), що перебувають у розчині в меншій кількості, називають розчиненою речовиною. Поняття «розчинник» і «розчинена речовина» - умовні, особливо в тих випадках, коли кількість складових частин розчину приблизно однакова.

Розчинення слід розглядати як процес утворення з двох чи декількох компонентів однорідних систем, що мають у всіх своїх частинах однаковий хімічний склад і фізичні властивості.

Розчинність твердого лікарського засобу в рідині чи взаємна розчинність рідин - це умова виникнення розчину. У фармакопеї під розчинністю мають на увазі властивість речовини розчинятися в різних розчинниках. Відомості про розчинність лікарських речовин приводяться у фармакопейних статтях і довідкових таблицях. Препарат вважають розчиненим, якщо в розчині при спостереженні в проникаючому світлі не виявляються частинки речовини.

Розчинники для розчинів вибирають виходячи з властивостей і природи діючої речовини або речовин, для забезпечення відсутності можливого хімічного і фізико-хімічної взаємодії між розчинником і діючою речовиною або речовинами. Розчинник не повинен впливати на фармакологічну активність діючої речовини або речовин.

В якості основного розчинника для приготування водних розчинів для внутрішнього, зовнішнього або місцевого застосування використовують воду очищену. У наведених розчинах основними розчинниками є спирт етиловий різних концентрацій, масла жирні, масло вазелінове, гліцерин і інші.

При виготовленні розчинів можуть бути додані відповідні антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, солюбілізатори, співрозчинники і коригенти, дозволені до медичного застосування. Допоміжні речовини не повинні негативно впливати на заявлене терапевтичну дію лікарського препарату або, в використовуваних концентраціях, не повинні викликати місцеве подразнення.



### Теоретичні основи процесу розчинення

**Розчинення** - це фізико-хімічний процес. При фізичному явищі руйнується кристалічна решітка і відбувається дифузія молекул розчиненої речовини. При хімічному явищі в процесі розчинення молекули розчиненої речовини реагують з молекулами розчинника.

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовинами. До перших відносяться рідини, які поєднують велику діелектричну постійну, великий дипольний момент з наявністю функціональних груп, що забезпечують утворення координаційних (в основному водневих) зв'язків: вода, кислоти, нижчі спирти і гліколі, аміни та інші. Неполярними розчинниками є рідини з малим дипольним моментом, що не мають активних функціональних груп, наприклад вуглеводні, галоїдоалкіли тощо.

При виборі розчинника доводиться керуватися переважно емпіричними правилами, оскільки запропоновані теорії розчинності не завжди можуть пояснити співвідношення між складом і властивостями розчинів. В основному спираються на стародавньому правилу: «Подібне розчиняється в подібному» («*Similia similibus solventur*»). Практично це означає, що для розчинення якоїсь речовини найбільш придатні ті розчинники, які структурно схожі, тому мають близькі або аналогічні хімічні властивості. Тобто у світлі сучасних поглядів на будову молекули це представляється так: у неполярних розчинниках (бензин, ефір та інші) добре розчиняються різні сполуки з неполярними чи малополярними молекулами і не розчиняються речовини іншого типу. Навпаки, розчинник із сильно вираженим полярним характером молекул (вода), як правило, розчиняє речовини з молекулами полярного і іонного типів і не розчиняє речовини з неполярними молекулами. До полярних розчинників відносяться рідини, що поєднують велику діелектричну постійну, великий дипольний момент із наявністю функціональних груп, які забезпечують утворення координаційних (здебільшого водневих) зв'язків: вода, кислоти, нижчі спирти і гліколі, аміни і т.п. Наявність полярних груп у молекулі речовини сильно впливає на її розчинність. Як правило, речовини добре розчинні у воді і одна в одній, якщо на кожен полярну групу доводиться не більше трьох атомів вуглеводневого радикала. При більшій наявності вуглеводневих радикалів між молекулами виникають настільки великі дисперсійні сили, що вони перешкоджають розчиненню таких речовин у полярних розчинниках.

Полярні речовини - це речовини з іонним (іонні кристали) і полярним зв'язком (полярні молекули), наприклад, натрію хлорид.

До неполярних розчинників відносяться рідини з малим дипольним моментом, які не мають активних функціональних груп, наприклад, вуглеводні, галоїдалкіли та ін. Неполярні речовини - це речовини строго симетричної структури, без електричних полюсів (наприклад, парафін, скипидар, камфора, тимол та інші).

Однак вищенаведене правило не завжди дійсне, особливо стосовно складних органічних сполук, що містять як полярні групи (-ОН, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COONa), так і неполярні (алкільні чи арильні радикали). До таких сполук відносяться вуглеводи, спирти, кетони, органічні кислоти, аміни та інші. Розчинність цих речовин залежить від переваги полярних чи неполярних груп. Наприклад, спирт етиловий (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, аміловий (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH) - не вище 10%, а спирт цетиловий (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>OH) практично у воді не розчиняється.

Взаємна розчинність рідин чи твердих речовин у рідинах залежить від ряду властивостей цих речовин: хімічної природи, величини і будови часток, електричного заряду (у випадку іонів), дипольних моментів і т.п.

Розчинність рідин в рідинах коливається в широких межах. Відомі рідини, необмежено розчиняються один в одному (спирт і вода), тобто вони подібні за типом міжмолекулярного впливу. Є рідини, які обмежено розчинні (ефір і вода), і такі, що практично нерозчинні одна в одній (бензол і вода).

Обмежена розчинність спостерігається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляризованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних дисперсійних взаємодій різко відрізняються. При відсутності хімічних взаємодій розчинність максимальна в тих розчинниках, міжмолекулярне поле яких за інтенсивністю близько до молекулярного поля розчиненої речовини. Для полярних рідин інтенсивність поля частинок пропорційна діелектричній постійній.

Діелектрична стала води дорівнює 80,4 (20 ° C). Отже, речовини, що мають високі діелектричні сталі, в більшій чи меншій мірі розчиняться у воді. Наприклад, добре змішується з водою гліцерин (діелектрична стала 56,2), етиловий спирт (26), а нерозчинні в воді петролейний ефір (1,8), тетрахлорметан (2,24). Однак це правило не завжди прийнятне, особливо щодо органічних сполук. У таких випадках на розчинність речовин впливають різні конкуруючі функціональні групи, їх кількість, відносна молекулярна маса, розмір і форми молекул та інші фактори. Наприклад, дихлоретан, діелектрична постійна якого дорівнює 10,4, практично не розчиняється у воді, тоді як діетиловий ефір, який має діелектричну постійну 4,3, розчиняється в ній при 20 ° C в кількості 6,6 %. Мабуть, пояснення цьому слід шукати в здатності ефірного атома кисню утворювати з молекулами води нестійкі комплекси типу оксонієвих з'єднань.

Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмежено розчинних рідин в основному зростає. Часто при досягненні певної для кожної пари рідин так званої критичної температури рідини повністю змішуються одна з одною (фенол і вода при критичній температурі 68,8 ° C і вище розчиняються в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна розчинність дещо змінюється.

### Типи розчинення

Залежно від співвідношення дифузійних і кінетичних (міжфазних) механізмів можливі три основних типи розчинення:

1. Дифузійний
2. Кінетичний
3. Дифузійно кінетичний, якщо значення коефіцієнта швидкості міжфазного і дифузійного процесів зрівнявся.

На виробництві розчинення бажано проводити в кінетичній області, прискорюючи дифузійні процеси перемішуванням рідкої фази. Однак для повільних та сложнорозчинних речовин міжфазовий процес відбувається навіть при інтенсивному перемішуванні.

Змочування твердого тіла залежить від полярності поверхні і розчинника. Гідрофільні і гідрофобні властивості поверхні можуть змінюватися в результаті адсорбції повітря, вологи або домішок. На змочування і проникнення розчинника в пори впливають також пористість і шорсткість поверхні, наявність дефектів кристалічних ґрат і мікротріщин. Для кращого змочування і для запобігання адсорбції здрібнення доцільно проводити в середовищі розчинника, іноді з додаванням поверхнево-активних речовин.

Вступаючи в контакт при змочуванні, молекули або іони твердої фази і розчинника починають взаємодіяти, утворюючи відповідні сольвати або їх асоціат. У близьких за властивостями і структурою розчинних системах (наприклад з'єднання гомологічного ряду або ізомерів між собою майже не має взаємодії) властивості розчинених речовин і розчинника зберігаються, змінюється лише концентрація речовини в розчині і може змінитися агрегатний стан. Однак частіше між розчинником і поверхневими молекулами твердих тіл утворюються водневі зв'язки, відбувається междіпольна взаємодія. Це призводить до утворення сольватів, асоційованих комплексів з різним ступенем стійкості і до дисоціації комплексів і молекул на іони. У таких розчинах розчинна речовина і розчинник знаходяться в зміненому стані в порівнянні з початковим.

Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це означає, що певна кількість розчинника може розчинити лікарську речовину в кількостях, що не перевищують визначеної межі. Розчинність речовини називається його здатність утворювати з іншими речовинами розчини. Дані про розчинність лікарських речовин наводяться в фармакопейних статтях. Для зручності в Державній фармакопеї України вказується приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини в інтервалі температур від 15 до 25 ° С.

За ступенем розчинності розрізняють речовини:

- дуже легкорозчинні - до 1 мл
- легкорозчинні - від 1 до 10 мл
- розчинні - від 10 до 30 мл
- важкорозчинні - від 30 до 100 мл
- малорозчинні - від 100 до 1000 мл

- дуже малорозчинні - від 1000 до 10000 мл
- практично нерозчинні - понад 10 000 мл.

Крім цього, оперують такими термінами:

- «частково розчинні» - ним користуються для характеристики сумішей, які містять розчинні і нерозчинні компоненти;
- «змішується з ...» - це термін для характеристики рідин, змішуються із зазначеним розчинником в будь-яких співвідношеннях.

Розчинність лікарської речовини у воді (або іншому розчиннику) залежить від температури. Для переважної більшості твердих речовин розчинність з підвищенням температури зростає. Однак бувають винятки (наприклад, солі кальцію).

Деякі лікарські речовини можуть розчинятися повільно (хоча й розчиняються у значних концентраціях). Щоб прискорити розчинення таких речовин, вдаються до їх до нагрівання, попереднього здрібнення або перемішування суміші.

Розчинів, з якими працюють фармацевти, дуже багато. Залежно від обраного розчинника їх можна розділити на кілька груп:

- водні - *Solutiones aquosae seu Liquores*;
- спиртові - *Solutiones spirituosae*;
- гліцеринові - *Solutiones glycerinatae*;
- масляні - *Solutiones oleosae seu olea medicata*.

За агрегатним станом розчинених лікарських речовин розрізняють:

- розчини твердих речовин;
- розчин рідких речовин;
- розчини з газоподібними лікарськими засобами.

Згідно ДФУ розчини як лікарську форму використовують в таких лікарських засобах:

- вушні лікарські засоби (вушні краплі та аерозолі, вушні промивки);
- лікарські засоби для параентерального застосування (ін'єкційні, інфузійні засоби);
- лікарські засоби, що знаходяться під тиском;
- назальні лікарські засоби (назальні краплі та рідкі аерозолі, назальні промивки)
- настоянки (розчини екстрактів у спирті відповідної концентрації)
- очні лікарські засоби (очні краплі, очні примочки)
- піни медичні (рідкий препарат, що знаходиться в контейнері під тиском)
- рідкі лікарські засоби для орального застосування.

Як розчинники для приготування розчинів в медичній практиці використовують: воду очищену, спирт етиловий, гліцерин, жирні олії та мінеральні масла, хлороформ, ефір діетиловий. Тепер асортимент розчинників значно розширився за рахунок кремнійорганічних з'єднань, етилен - і пропіленгліколю, поліетиленоксиду, диметилсульфоксиду і інших речовин.

До розчинників, які необхідні для приготування рідких лікарських форм, висуваються певні, вимоги:

- вони повинні бути стійкими при зберіганні, хімічно і фармакологічно індиферентним;
- повинні мати високу розчинну здатність;
- не повинні мати неприємного смаку і запаху;
- повинні бути доступними за вартістю;
- не повинно бути середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Виходячи з хімічної класифікації, всі рідкі дисперсні системи розподіляють на неорганічні і органічні сполуки.

*Вода очищена (Aqua purificata).* Серед неорганічних сполук вона є найпоширенішим розчинником. Вода фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато лікарських речовин, але одночасно в ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і розвиваються мікроорганізми. Воду очищену можна одержати дистиляцією, іонним обміном, електролізом, зворотним осмосом.

Вона повинна бути безбарвною, прозорою, без смаку і запаху, з рН = 5,0 - 7,0, не повинна містити відновлювальних речовин, нітратів, нітритів, хлоридів, сульфатів інших домішок.

*Спирт етиловий (Spiritus aethylicus).* Прозора, безбарвна, рухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком, кипить при температурі 78 °С. У фармацевтичному виробництві застосовують етиловий спирт  $C_2H_5OH$ , одержаний шляхом зброджування сировини, що містить крохмаль. Зброжене сусло, яке містить 8 - 10 % спирту зміцнюють простою перегонкою. Одержують спирт-сирець, що містить близько 88 % спирту. Спирт-сирець очищають від легких органічних кислот (переважно оцтової, молочної, масляної), сивушних масел (вищих спиртів одного гомологічного ряду з етиловим спиртом - пропілового, ізобутилового, ізоамілового та інших), естерів (оцтово-етилового, масляно-етилового та інших), альдегідів (оцтового альдегіду та інших) і одночасно зміцнюють до 95—96 % багатократною перегонкою - ректифікацією. Етанол іншого походження для виробництва лікарських препаратів непридатний через присутність неприпустимих домішок (спирту метилового та інших сполук). Спирт етиловий можна віднести до неводних розчинників умовно, тому що використовується не тільки абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної концентрації.

Спирт змішується в будь-яких співвідношеннях із водою, гліцерином, ефіром, хлороформом. Він нейтральний, легко окиснюється киснем повітря, має бактеріостатичну й бактерицидну дію.

До негативних властивостей спирту слід віднести його неіндиферентність, смертельна доза 96 %-вого спирту етилового - приблизно 200-300 мл. Він сприяє осадженню білків, ферментів, легкозаймистий, має високу гігроскопічність, несумісний з окисниками, а з деякими солями утворює кристалічні сполуки.

Етиловий спирт є одним із найбільш пріоритетних розчинників у виробництві фармацевтичних препаратів. На виробництво надходить 96,2-96,7 %-вий етанол, який розводять водою або слабким спиртом до необхідної концентрації.

Вміст етанолу в розчині (концентрація) виражається у відсотках за об'ємом, тобто як об'ємна частка, % (об. ч.); і у відсотках за масою, тобто як масова частка, % (мас. ч.). Якщо нема спеціального зазначення, мається на увазі об'ємна частка у відсотках. Вміст етанолу у (водно-спиртових розчинах визначають скляним і металевим спиртомитрами, а також за густиною - денсиметром (ареометром) або пікнометром. Вміст спирту у водно-спиртовому розчині визначається також рефрактометрично і за величиною поверхневого натягу.

*Хлороформ (Chloroformium).* Безбарвна, прозора, рухлива рідина з характерним запахом і солодким смаком. Змішується у всіх співвідношеннях зі спиртом етиловим ефіром. У хлороформі добре розчиняються лікарські речовини, нерозчинні або малорозчинні у воді. Він має, як і всі галагенопохідні, наркотичну й дезінфікувальну дію, належить до сильнодіючих речовин. Хлороформ використовують здебільшого у лікарських формах для зовнішнього застосування, як правило, у комбінації з іншими розчинниками - спиртом етиловим, ефіром, жирними оліями.

*Ефір медичний (Aether medicinalis).* Хімічна назва – діетиловий етер. Безбарвна, прозора, легкозаймиста із своєрідним запахом, пекуча на смак рідина. Найчастіше називають просто ефіром. Він розчиняє багато лікарських речовин. Розчиняється в 12 частинах води, змішується в різних співвідношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, петролейним етером, жирними оліями та ефірними маслами. За здатністю розчиняти аналогічний хлороформу - у ньому розчиняються ті ж самі лікарські речовини і приблизно в такій же концентрації, що й у хлороформі. Пари ефіру отруйні, вони здатні осідати, дуже рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування. Температура займання ефіру - 40 °С. Він, як і хлороформ, має наркотичну дію, у неводних розчинах використовується рідко, тільки в комбінації з іншими розчинниками.

*Гліцерин (Glycerum).* Безбарвна, схожа на сироп, прозора, гігроскопічна рідина, солодка на смак, нейтральної реакції. Розчиняється у воді, спирті та в суміші спирту й ефіру, але не розчиняється в ефірі, хлороформі та жирних оліях. Гліцеринові розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію розчинених речовин. У фармацевтичній практиці використовують не абсолютний гліцерин, як і спирт етиловий, а розведений водою, із вмістом гліцерину 86-90 % і густиною 1, 225-1,235, тобто із вмістом води 12-15 %. Це пов'язано з тим, що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразливі властивості.

*Жирні олії (Olea pinguis).* Являють собою суміші естерів гліцерину і вищих жирних кислот. Зовні це - прозорі або ледь забарвлені маслянисті рідини без запаху або зі слабким характерним запахом. У медичній практиці використовують олії, отримані тільки методом холодного пресування. Як і всі жири, рослинні олії не змішуються з водою, малорозчинні в спирті етиловому, але легко - в ефірі та хлороформі. Для приготування лікарських препаратів найчастіше використовують мигдалеву, персикову, маслинову, соняшникову та інші олії. Якість їх

регламентована відповідними фармакопейними статтями за певними показниками: в'язкістю, числом омилення, ефірними числами тощо. Як біологічно нешкідливі та фармакологічно індиферентні, рослинні олії мають невисоку хімічну стабільність. Наявність в їх складі ненасичених жирних кислот є причиною згіркнення. При цьому в результаті окиснення й гідролізу жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші продукти. Олії набувають неприємного смаку і запаху. Світло, кисень повітря, волога та різні мікроорганізми підсилюють ці процеси. Зберігають жирні олії в добре закупорених і наповнених доверху ємностях у прохолодному захищеному від світла місці.

*Масло вазелінове (Oleum Vaselini)*. Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і запаху, є сумішшю насичених вуглеводнів  $C_{10}H_{22}$ - $C_{15}H_{32}$ . Змішується у будь-яких співвідношеннях з ефіром, хлороформом, бензином, оліями, крім рицинової, не розчиняється у воді й спирті. За розчинювальною активністю його можна порівняти з рослинними оліями. Масло вазелінове не всмоктується шкірою і слизовими оболонками, зменшує резорбцію лікарських речовин. Вадою слід вважати те, що при нанесенні на шкіру воно значною мірою перешкоджає її газо- і теплообміну. З цієї причини, а також через обмежену розчинювальну здатність використовується рідше, ніж рослинні олії. Більше застосування знаходить у технології м'яких лікарських форм. Зберігати масло вазелінове слід у закритих ємностях в захищеному від світла місці.

*Димексид (Dimexidum)* - диметилсульфоксид. Сіркоорганічна сполука, похідна сульфату діоксиду. У фармацевтичну практику ввійшов порівняно недавно, у нашій країні синтезований у 1966 р. Безбарвна, прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом, дуже гігроскопічні. Змішується у всіх співвідношеннях із водою, спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром, рициновою олією. Є розчинником лікарських речовин різної хімічної природи. У димексиді легко розчиняються лікарські речовини різної хімічної природи. Мабуть, це обумовлено високою полярністю димексиду (діелектрична проникність 49,0 при 25 °С), а також здатністю утворювати асоціати, сполуки включень (адукти) та іншими властивостями. Цікавість до цього розчинника пов'язана не тільки з його високою розчинюючою здатністю, але і властивістю швидко проникати через ушкоджені тканини, проводячи із собою лікарські речовини. Крім того, димексид має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дію, а також антимикробну активність. Ці властивості димексиду, поряд з його біологічною нешкідливістю, дозволяють передбачати ширше його застосування в технології різних лікарських форм (емульсій, лініментів, мазей), а також вести мову про можливість зниження доз лікарських речовин у розчинах, приготовлених на димексиді. Зберігають димексид у щільно закритих банках у захищеному від світла місці.

Етиловий спирт і його водні розчини застосовують для розчинення багатьох лікарських речовин (органічних кислот, основ алкалоїдів, ефірних олій, йоду, камфори, резорцину, ментолу, перекису водню й ін. речовин).

Етиловий спирт може застосовуватися і як власне лікарський засіб для зовнішнього застосування (як дезинфікуючий, подразнюючий, освіжаючий засіб, для компресів і т.п.).

Препарати, що містять у водному або водно-спиртовому розчині ефірні масла, називаються ароматними водами.

*Ароматні води (Aquae aromaticae)* - прозорі рідини, з специфічним запахом ефірної олії, що входить до їх складу. Лікувальна дія ароматних вод виявляється лише у деяких з них, а в основному вони призначені для виправлення смаку і запаху ліків з неприємними органолептичними властивостями. Ароматичні води прозорі, злегка опалесціують і мають запах речовин, які входять до їх складу. Ароматичні води при зберіганні нестійкі. Їх використовують для виправлення смаку або запаху лікарських препаратів, до складу яких входять речовини з неприємними органолептичними властивостями. Деякі ароматичні води мають лікувальні властивості завдяки антисептичній дії або здатності підвищувати секреторну й моторну активність шлунка.

### **Методи отримання ароматних вод**

Отримання ароматних вод здійснюється двома способами: перегонкою ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою або розчиненням у воді ефірних масел. Якість одержуваних за допомогою цих методів продуктів не рівноцінно, так як при перегонці в ароматну воду переходить весь комплекс летких ароматичних речовин, типових для даної рослини, а при цьому ароматна вода, яка отримана з ефірного масла рослини буде позбавлена його легко розчинних у воді компонентів, що пішли з відгонкою води (конденсат).

### **Ароматні води, одержувані перегонкою ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою**

Спосіб отримання ароматних вод перегонкою з водяною парою принципово нічим не відрізняється від способу отримання ефірних масел за методом перегонки з водяною парою. Різниця полягає лише в тому, що в разі приготування ароматних вод процес перегонки ведуть з таким розрахунком, щоб ефірне масло після конденсації його парів повністю розчинилося в певній кількості водного відгону. З метою підвищення концентрації ефірної олії в ароматній воді, а також для стабілізації препарату часто додають спирт (до 20%), домішуючи його до відгону до приймального (гіркомигдальна вода) або вводячи його в суміш, якою замочують сировину перед перегонкою (коріандрова вода). З огляду на однотипності виробничих процесів однакові і теоретичні основи, на яких вони базуються.

Ароматичні води є офіційною лікарською формою. До них належать води: гіркої мигдалю (*Aqua Amygdalarum amararum*), м'яти перцевої (*Aqua Menthae piperitae*), шипшини коричнеї (*Aqua Rosae cinnamomeae*), вода кропу (*Aqua Foencheli*). Ароматичні води виписують у мікстурах.

*Aqua amygdalarum amararum, гірка мигдальний вода* - прозора або злегка каламутна рідина характерного запаху, що містить 0,1% ціаністого водню.



Сировиною для отримання цієї ароматної води служать насіння гіркої мигдалю. Насіння не містять ефірного масла у вільному стані: воно знаходиться в пов'язаній формі, у формі глюкозиду амігдаліна. З цієї причини перегонці має передувати розщеплення амігдаліну, яке в певних умовах (в присутності води при кімнатній температурі) відбувається під впливом що знаходиться в насінні ферменту емульсин. Призначається всередину дітям (рідко) в краплях і мікстуру як безпечний, часто в комбінації з іншими заспокійливими засобами. На прийом призначається стільки крапель, скільки дитині років; дітям до 1 року не призначається.

Насіння гіркої мигдалю багаті жирним маслом (до 50%), що представляє цінність як медичний і харчовий продукт. Тому воду гіркої мигдалю отримують з незжирених насіння, з їх макухи. Для отримання гіркої мигдалю води 12 частин крупно подрібненої макухи насіння гіркої мигдалю поміщають в перегінний куб, заливають 20 частинами води, ретельно перемішують і в закритому кубі настоюють протягом 12 годин при кімнатній температурі. При цьому амігдалін і емульсин як речовини, розчинні у воді, витягуються нею. Одночасно протікає гідроліз амігдаліну. Перегінна установка повинна бути ретельно зібрана і не мати зазорів в місцях з'єднань окремих частин. Трубка холодильника повинна бути занурена в спирт, який в кількості 3 частин наливають в приймач. Завдяки цьому попереджається втрата ціаністого водню (і потрапляння його в навколишнє повітря). Крім того, при перегонці спирт сприятиме кращому розчиненню бензальдегіду і бензальдегідціангідрину і одночасно перешкоджати гідролізу ціаністого водню.

Після закінчення терміну настоювання починають перегонку, пропускаючи через суміш гострий пар. Нагрівання проводять спочатку повільно, поступово посилюючи приплив пара. Коли в приймальнику буде зібрано 12 частин відгону (разом зі спиртом), підставляють новий приймач, в який збирають додатково ще 3 частини відгону. Потім в обох відгонах визначають зміст ціаністого водню і в разі, якщо в основному відгоні зміст його буде перевищувати 0,1%, відгін розбавляють з розрахунку другим відгоном, до якого потрібно додати відповідну кількість спирту. Гіркої мигдалю вода є безбарвною, майже прозорою рідиною з характерним запахом гіркої мигдалю. Щільність не більше 0,960. Містить спирт в кількості 20 - 22%. Зміст ціаністого водню має бути в межах 0,09 - 0,11%, в тому числі на частку вільного ціаністого водню має припадати не більше 0,02%.

Застосовується як безпечний засіб, заспокійливого нервової системи, знижує температуру і послабляє гарячкові явища.

#### **Ароматні води, одержувані шляхом розчиненням у воді ефірних масел**

Ароматні води цієї групи отримують розтиранням в ступці 1 частини ефірного масла з 10 частинами тальку, після чого отриману масу переносять в скляний балон і сильно збовтують з водою, підігрітою до 50 - 60 ° С. Якщо шкіра, частинки тальку обволікаються плівкою ефірного масла, завдяки чому дуже сильно збільшується поверхню масляної фази. Ця обставина, а також застосування підігрітої води

сприяють швидшому і повного розчинення ефірної олії в воді. Остиглу рідину фільтрують через паперовий фільтр, попередньо змочений водою (через такий фільтр не проходять нерозчинні крапельки масла).

Методом змішування отримують ароматні води: м'ятну «Aqua Menthae piperitae» і кропна «Aqua Foeniculi».

**Сиропи** (від арабського sarab - вино, siruph, sirab, schrab - напій) - це препарати, що представляють собою концентровані розчини цукру у воді або їх суміші з настоянками, екстрактами і розчинами лікарських речовин. Раніше вважали, що слово «сироп» грецького походження, тому за старою латинською транскрипцією це слово писали - syrurus. Згодом з'ясувалося, що це слово арабського походження і тепер пишуть- sirupus.

Сиропи древня лікарська форма, відома ще за часів Авіцени (980-1037 рр.). Цукрові сиропи особливо часто застосовувалися в XVII - XVIII століттях, наприклад в фармакопеї Вюртенберга (1771 р.) було 90 сиропів. Останнім часом застосування їх поступово скорочується і вже в ГФ VII згадується тільки 9 сиропів, в ГФ IX - 8 сиропів, в ГФ X - 1.

**Основне призначення сиропів** - коригувати неприємний смак лікарських речовин. В цьому відношенні вони є незамінними в мікстуру для дітей. Сироп додається в кількості 10-15% із загальної кількості мікстури.

В якості **розчинників** у складі сиропів використовують переважно воду очищену та спирт етиловий. Якщо аналізувати групу муколітиків у формі сиропів, то тільки три препарати у своєму складі містить етанол - це Амброксол. Також популярним розчинником для нерозчинних речовин у воді є пропіленгліколь, він входить до складу Амброксолу, Амбробене, Мілістану та інших.

**Загусники** - допоміжні речовини, які покращують в'язкість дисперсних систем шляхом згущення, поліпшують і зберігають їх структуру, позитивно впливають на сприйняття смаку та створюють необхідні реологічні властивості. В якості таких речовин використовують: пектин, сорбіт (сорбітол), гліцерин, глюкоза, метилцелюлоза, камедь, полідекстроза та інші. Найпопулярнішими серед них у заводському виробництві є сорбіт та гліцерин, вони входять до більшості виробляємих сиропів у різних країнах світу. Наприклад, сорбіт входить до складу таких сиропів, як Амбробене, Амброксол, Медокс, Бромгексин-Акри, Мукопронт, Мілістан, Ренсрил експекторант, а гліцерин – до Флюдітек та Амброксол плюс, а також багато інших.

**Група регуляторів рН** широко застосовується для стабілізації системи, яка містить речовини у своєму складі, що піддаються гідролізу. Стабілізації досягають за допомогою таких речовин, як кислота хлористоводнева, кислота лимонна, натрію гідроксид, натрію гідрокарбонат, динатрію едетат та інші буферні системи. Серед перелічених речовин найпоширенішою є кислота лимонна, вона входить до складу Амброксолу, Бромгексину-Акрі, Флегаміну, Брохобосу, Амброксолу плюс, Мілістану та Ренсрілу експеторант.

**До коригентів** органолептичних показників сиропів відносяться: коригенти смаку - ароматизатори та підсоложувачі, а також коригенти запаху. Такі речовини як коригенти смаку, запаху, кольору необхідні у лікарських формах, щоб замаскувати неприємний смак, вигляд або запах та надати лікарським засобам більш приємних якісних характеристик та зменшити дискомфорт при їхньому застосуванні. До цієї групи належать різноманітні фруктові ароматизатори, барвники, підсоложувачі та інші речовини дозволені у використанні у медичній практиці. Найпоширенішими є ванілін, фруктоза, глюкоза, цукор, сахарин, сорбіт, ментол, ксиліт, мед очищений, сахароза, карамель - це так звана група підсоложувачів.

**Барвники** можуть викликати у дітей молодшого віку несприятливі алергічні та інші побічні реакції. Існують дані, що 13 різних барвників входять до складу 14 сиропів (11,9 %).

**Ароматизатори** - речовини які поліпшують запах у лікарських препаратах. Вони поділяються на натуральні, ідентичні натуральним та штучні. Натуральні містять тільки натуральні ароматичні компоненти, наприклад, харчові ароматичні есенції (водно-спиртові витяжки або дистиляти з рослинної сировини), або олії (лимонна, апельсинова та ін.). Крім натуральних, широко використовуються ідентичні натуральним - складні композиції хімічних сполук, отримані синтетично чи виділені хімічним методом з натуральної сировини, наприклад, цитраль і цитронелаль із запахом цитрусових, цитронелілацетат і лінелілацетат із запахом бергамоту, бензальдегід із запахом мигдалю тощо.

Так як більшість лікарських речовин мають гіркий, кислий, солоний і інші малоприємні смаки, в сиропі використовуються різні **підсоложувачі**. Серед останніх розрізняють сахарозу та її замінники. У сиропі вводять такі замінники сахарози: *моносахариди* (глюкоза, фруктоза, галактоза), *дисахариди* (мальтоза, меляса), *поліоли* (сорбіт, ксиліт, маніт), а також *натуральні замінники* (мед) і *штучні підсолоджувачі*. На основі цукрового сиропу приготовано 53 лікарських сиропів (44,9 % від загального числа сиропів зареєстрованих у Державному реєстрі). 26 сиропів містять сорбіт, 6 - глюкозу, 3- мальтозу, по 1 - патоку, сироп цукрових буряків, мед і маніт. Введення штучних підсолоджувачів суперечить основним

вимогам (нешкідливість і натуральність), які висуваються до допоміжних речовин, що входять до складу лікарських форм. Літературні дані про нешкідливість штучних підсолоджувачів досить суперечливі. Ступінь їх солодкості в десятки раз перевищує сахарозу, проте можливий прояв їх канцерогенних і мутагенних властивостей, а також алергічних реакцій не достатньо вивчений.

Встановлено, що з 11 сиропів, які містять сахарин або натрію сахаринат, дітям першого року життя призначений тільки Бронобос, проте погано те, що його рекомендують дітям від 1 місяця. А два сахаринвміщуючих препарати (Амбробене і Конвулекс) не мають нижнього вікового обмеження.

Аспартам входить до складу 3-х сиропів, один з них (Пантогам) призначений для новонароджених, інший – Зофран - дітям без обмеження за віком. Натрію цикломат входить до складу 3-х сиропів (Амброгексал, Конвулекс і Халіксол), які не мають нижнього вікового обмеження.

Як **коригенти запаху** сиропів використовуються, в основному, ефірні олії (апельсинова, евкаліптова, м'яти перцевої або гвоздична). Вони містяться в 4-х сиропах (3,4 %). З них два сиропу призначені дітям до 1 року (Лінкас і Сяну- Сол) і два сиропа (Бронхікум сироп від кашлю, Доктор Тайс сироп з подорожником) не мають нижнього обмеження за віком застосування.

Таким чином, коригувальні допоміжні речовини поліпшують смакові властивості фармацевтичного препарату, що, у свою чергу, підвищує ефективність фармакотерапевтичної дії, покращує сприйняття ліків пацієнтами, робить їх більше привабливими. **Розчини для ін'єкцій** (Solutioes pro injectionibus) – це рідка форма для парантерального застосування (під шкіру, в м'яз, у вену тощо (парантеральне введення лікарської речовини забезпечує швидкий ефект і вищу точність дозування). При цьому лікарська речовина обходить систему травлення, зокрема печінку, що запобігає впливу на неї ферментів, руйнуванню і зниженню активності речовини. Парантеральне введення дає змогу використовувати лікарські засоби належно від стану хворого (непритомність, отруєння тощо).

Розчинниками більшості лікарських речовин для парантерального застосування може бути вода для ін'єкцій (aqua pro injectionibus), ізотонічний розчин натрій хлориду (solutio Natrii chloride isotonica), персикова олія (oleum Persicorum), маслинова олія (oleum Olivarum), мигдалева олія (oleum Amygdalarum), ізотонічний розчин глюкози solutis Glucosi 5 %, спирт етиловий ( spiritus Aethylicus). Олійні розчини не можна вводити у вену, а спиртові – під шкіру. Після значних крововтрат

лікарські засоби вводять внутрішньовенно, а перед введенням розчиняють у великих об'ємах розчинників, головним чином ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози.

Головними вимогами до ін'єкційних розчинів є: стерильність, чистота, стійкість, апірогенність, а в окремих випадках – ізотонічність. Залежно від стійкості лікарських речовин до температурних та інших впливів, використовують різні методи стерелізації:

1. Кипятіння у воді протягом 30 хв;
2. Стерелізація сухим жаром (120 °С) протягом 20-30 хв;
3. Нагрівання паром (100 °С) протягом 1 часу;
4. Нагрівання у стерилізаторі (101,2 – 151,9 кПа, або 1-1,5 атм) водяною паром 9110-120 °С) протягом 15-20 хв;
5. Тиндалізація – нагрівання при температурі 50-60 °С протягом 1 часу щодня 5 днів;
6. Асептичне приготування;
7. Додавання асептичних речовин (фенолу, трикрезолу та ін.);
8. Фільтрація в асептичних умовах.

ливими для використання.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку за ДФУ.

3.1. Зміст завдання практичної роботи:

**Завдання 1:** Дайте визначення поняттю «розчини», опишіть види та зазначте приготування водних фармацевтичних розчинів.

**Завдання 2:** Опишіть види неводних розчинів за даним принципом:

Вид розчину	Характеристика
Гліцеринові	
Олійні	

Ароматні води	
Спиртові розчини	

**Завдання 3:** За ступенем розчинності розрізняють речовини:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.

**Завдання 4:** Дайте визначення поняттю «ароматні води». Назвіть основні методи отримання ароматних вод.

**Завдання 5:** Опишіть призначення і номенклатуру ароматних вод.

Ароматні води призначені для виправлення смаку, запаху ліків з неприємними органолептичними властивостями. На сьогодні номенклатура водних розчинів обмежена:

**Завдання 6:** Дайте визначення поняттю «сиропи», охарактеризуйте основне призначення сиропів.

**Завдання 7:** Надайте характеристику та функції основним допоміжним речовинам, які використовуються в процесі виготовлення сиропів згідно таблиці.

Допоміжна речовина	Характеристика й функція
1. Розчинники	
2. Загусники	
3. Регулятори рН	
4. Коригенти	

5. Барвники	
6. Ароматизатори	
7. Підсоложувачі	

**Завдання 8:** Дайте визначення поняттю «розчини для ін'єкцій», охарактеризуйте чим вони відрізняються від простих розчинів.

**Завдання 9:** Назвіть відомі розчинники, які використовуються в технології приготування розчинів для ін'єкцій. Охарактеризуйте основні вимоги, які пред'являються до них.

Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

3.2. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. *Фармацевтичне підприємство виготовляє розчин Люголя. За типом розчинника цей розчин належить до:*

- A. \*гліцеринового розчину;
- B. спиртового розчину;
- C. олійного розчину;
- D. водного розчину;
- E. хлороформного розчину.

2. *Який з наведених екстрагентів володіє низкою переваг, до яких входить доступність за вартістю?*

- A. \*вода;
- B. спирт етиловий;
- C. спирт метиловий;
- D. хлористий метилен;
- E. етиловий етер.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматні води. Вкажіть, в якому співвідношенні готують воду кропу запашного:

- A. \*1:1000;
- B. 1:10;
- C. 1:1;
- D. 1:2000;
- E. 1:4000.

4. На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматну воду. Вкажіть апаратуру, яка необхідна для виготовлення ароматної води методом перегонки:

- A. \*перегінний куб з паровим обігрівом, барботер, холодильник, збірник дистиляту;
- B. барботер, холодильник, збірник дистиляту;
- C. траворізка, перегонний куб, холодильник;
- D. змішувач з лопатевими мішалками, фільтр, збірник дистиляту;
- E. змішувач, перегонний куб, збірник дистиляту.

5. В якій концентрації готують розчин Люголя для внутрішнього застосування?

- A. \*5%;
- B. 1%;
- C. 10%;
- D. 0,5%;
- E. 3%.

6. На фармацевтичному підприємстві виготовляють водні розчини. Вкажіть розчини, які виготовляють шляхом хімічної взаємодії речовин:

- A. \*розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кальцію гідроксиду;
- B. розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кислоти хлоридної;
- C. розчин кальцію гідроксиду, розчин натрію гідроксиду;
- D. розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин полівінілового спирту;
- E. розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кислоти нітратної.

7. Який тип мішалок використовують для швидкісного перемішування розчинів з невеликою в'язкістю?

- A. \*гвинтові;
- B. турбінні;
- C. планетарні;
- D. якірні;
- E. барабанні.

8. При одержанні гіркомигдалевої води проводять 12-годинне замочування сировини при кімнатній температурі для:

- A. \*гідролізу амігдаліну;
- B. гідролізу жирів;
- C. гідролізу білків;



Д. гідролізу сінігрину;

Е. гідролізу цукрів.

9. *Вміст спирту визначають спиртомитром, пікнометром і ареометром. Ареометр застосовують у випадку визначення:*

А. \*густини водно-спиртового розчину;

В. маси водно-спиртового розчину;

С. об'єму водно-спиртового розчину;

Д. поверхневого натягу водно-спиртового розчину;

Е. відсоткового вмісту.

10. *Етиловий спирт широко використовується у фармацевтичній практиці як розчинник, консервант і екстрагент. Яка з перерахованих властивостей спирту є негативною:*

А. \*має здатність за високих концентрацій коагулювати білки, ферменти, слизи;

В. має бактерицидну дію;

С. простота приготування водно-спиртових розчинів;

Д. розчиняє нерозчинні у воді речовини;

Е. спиртові розчини є стабільними.

11. *Який з перерахованих сиропів використовують як засіб, що покращує смакові якості основних діючих речовин лікарських препаратів?*

А. сироп з ревеню;

В. алтейний сироп;

С. цукровий сироп;

Д. сироп кореня солодки;

Е. сироп шипшини.

12. *Вкажіть, який тип мішалок варто використовувати для приготування цукрового сиропу:*

А. якірні;

В. пропелерні;

С. турбінні;

Д. пневматичні;

Е. циркуляційні.

13. *З метою запобігання пригорання, інверсії і карамелізації приготування цукрового сиропу проводять:*

А. з додаванням кислоти лимонної;

В. у реакторах з паровою сорочкою і якірною мішалкою;

С. у 60-64% концентрації;

Д. шляхом розчинення в киплячій воді;

Е. з використанням цукру рафінаду.

14. Цукровий сироп фільтрують в гарячому стані з метою:

- A. видалення надлишку вологи;
- B. запобігання мікробної контамінації;
- C. запобігання кристалізації цукру;
- D. прискорення процесу фільтрації.
- E. запобігання карамелізації.

15. Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми?

- A. внаслідок низького рН;
- B. внаслідок високого рН;
- C. завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікрокліткою;
- D. тільки завдяки введенню консервантів;
- E. осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікроклітці.

16. Сиропи, що не містять діючих речовин використовується у промисловому виробництві в якості:

- A. коригуючих речовин, як склеюючі та загущуючі;
- B. як основа для приготування неводних лікарських форм;
- C. як емульгатори;
- D. як розчинники для приготування рідких лікарських форм;
- E. як стабілізатори.

17. В склад простого цукрового сиропу входять:

- A. 65 частин цукру 33 частини води та 2 частини 90 % спирту;
- B. 73 частини цукру 22 частини води та 5 частин 90 % спирту;
- C. 50 частини цукру та 50 частин води;
- D. 64 частини цукру та 36 частин води;
- E. 45 частини цукру та 55 частин води.

18. На фармацевтичному підприємстві готують розчин, який складається з 12 ч. рідкого екстракту чебрецю і 1 ч. натрію броміду в суміші з 82 ч. цукрового сиропу та 5 ч. 96% спирту. Вкажіть назву препарату:

- A. холосас;
- B. амброксол;
- C. пертусин;
- D. фламін;
- E. адонізид.

19. Одна з операцій технологічного процесу одержання розчинів для ін'єкцій є фільтрування розчинів. Які фільтри використовують для стерильної фільтрації?

- A. фільтр-грибок;
- B. нутч-фільтри;
- C. фільтр ХНІХФІ;
- D. друк-фільтри;
- E. фільтр-свічки;

20. Одним з показників перевірки якості готових ампул є відсутність залишкових напруг у склі. Вкажіть яка операція зі стадії «Підготовка ампул до наповнення» усуває даний недолік:

- A. миття ампул;
- B. відкриття капілярів;
- C. відпал ампул;
- D. сушіння ампул;
- E. стерилізація ампул.

21. При виготовленні ін'єкційних лікарських форм на фармацевтичних підприємствах використовуються різні способи запаювання ампул. Для яких ін'єкційних розчинів проводять запаювання капілярів в потоці інертних газів (азот, аргон, вуглекислий газ):

- A. світлочутливих;
- B. вузьких;
- C. термостійких;
- D. гідролітично нестійких;
- E. легкоокислюваних.

22. Ампульних цех виробляє розчини для ін'єкцій. Вкажіть методи визначення герметичності ампул, наповнених олійними розчинами для ін'єкцій.

- A. за допомогою мильного розчину;
- B. за допомогою метиленового синього;
- C. за допомогою ультразвуку;
- D. за допомогою метилового оранжевого;
- E. за допомогою проточного методу;

23. Ампульних цех підприємства випускає розчини для ін'єкцій. Вкажіть, які фільтри застосовують для стерильного фільтрування розчинів для ін'єкцій.

- A. друк-фільтр;
- B. мембранні і глибинні фільтри;
- C. нутч-фільтр;
- D. фільтр ХНІХФІ;
- E. рамний фільтр-прес.

24. Назвіть фільтри, які використовуються для стерильної фільтрації розчинів для ін'єкцій.

- А. фільтр ХНІХФІ;
- В. фільтр «грибок»;
- С. фільтри фірми «Мілліпор», «Владіпор»;
- Д. Фільтри ГКІ з розміром пір 4,5-7 мкм;
- Е. скляні фільтри з розміром пор 1,5-3 мкм.

25. З якою метою використовують активоване вугілля в процесі виготовлення ін'єкційних розчинів?

- А. для створення буферної системи;
- В з метою очищення деяких ін'єкційних розчинів;
- С. як антиоксидант;
- Д. для збільшення хімічної стійкості ампульного скла;
- Е. для зняття залишкової напруги в ампулах .

26. Лабораторний контроль якості ін'єкційних лікарських форм, очних крапель полягає у перевірці на:

- А. загальний об'єм препарату, відсоток виходу вмісту упаковки, тотожність, рН;
- В. тотожність, відсутність механічних включень, однорідність, герметичність упаковки;
- С маса вмісту упаковки, важкі метали, рН, тотожність, питома вага;
- Д. тотожність, корисність, прозорість, рН, номінальний об'єм, відсутність механічних включень;
- Е. середній об'єм, відхилення від нього, відсутність механічних включень, однорідність.

27. Яка із стадій є останньою при виготовленні ін'єкційних розчинів?

- А. якісний контроль;
- В. стерилізація;
- С. фільтрування;
- Д. маркування;
- Е. кількісний контроль.

28. Яка марка скла повинна використовуватися для виготовлення ампул для розчину цианкобаламіна 0,01 %:

- А. нейтральне (НС-2);;
- В. світлозахисне нейтральне (СНС-1)
- С. нейтральне (НС-1);
- Д. нейтральне (НС-2А);

Е. безборне (АБ-1).

29. Який із зазначених методів наповнення ампул ін'єкційними розчинами дозволяє вберегти капіляри від забруднень їх густими і в'язкими розчинами?

А. продавлювання розчину;

В. вакуумний;

С. турбо-вакуумний;

Д. пароконденсаційний;

Е. шприцевий.

30. Для видалення домішок з ін'єкційного розчину глюкози проводять спеціальне очищення за допомогою таких речовин:

А. адсорбцією домішок на вугіллі активованому;

В. додаванням гідроокису кальцію з наступною фільтрацією;

С. додаванням кислоти хлористоводневої з наступною адсорбцією на вугіллі активованому;

Д. попереднє опрацювання вугіллям активованим із наступною стабілізацією хлористоводневою кислотою;

Е. додаванням оксиду заліза з наступною абсорбцією домішок на вугіллі активованому.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття: «Рідинна хроматографія».

#### Список рекомендованої літератури:

##### Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с. ISBN 978-966-97390-2-5

2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. — 88 с.

3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.

4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.

**Додаткова література:**

1. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
2. Методичні рекомендації до лабораторних занять і самостійної роботи з технології лікарських засобів для студентів III курсу фармацевтичного факультету зі спеціальності «Клінічна фармація» / під редакцією С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.Ф. Ващенко, О.В. Якимів - Львів.: Львівський Національний Медичний Університет ім. Д. Галицького, 2016. – 29 с.
3. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.