

Дәріс 10
Сұйық дәрілік үлгілердің
технологиясы

- Емдеу практикасында қолданылатын дәрілік заттардың кең ассортиментінің ішінде сұйық дәрілік формалар маңызды орын алады (шамамен 15 %) және маңыздылығын жоғалтпайды.
- **Сұйық дәрілік формалар**, дисперсиялық классификацияға сәйкес, сұйық дисперсиялық ортада заттар (қатты, сұйық немесе газ тәрізді) таралған еркін жан-жақты дисперсті жүйелер болып табылады.
- Дисперсті фазаға байланысты сұйық дәрілік формалар гомогенді (шынайы ерітінділер, жоғары молекулалық заттардың ерітінділері), гетерогенді (коллоидты ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар) немесе дисперсті жүйелердің осы негізгі түрлерінің комбинациясы (шығу тегі өсімдіктік, жануартекті және минералды дәрілік шикізаттан су, спирт-су немесе басқа экстракциялар түріндегі аралас жүйелер) болуы мүмкін.

- Сұйық дәрі-дәрмектер медициналық практикада өте кең қолданылады, олар ішке (ерітінділер, тұнбалар, тамшылар, сироптар және т.б.) және сыртқа қолдануға (лосьондар, шаю, тамшылар, медициналық көбіктер және т. б.) тағайындалады. Сұйық дәрілік формалардың ерекше тобын инъекциялық және инфузиялық препараттар құрайды. МФ сәйкес сұйық дәрілік нысандарға мыналар жатады:
- - ауыз арқылы қолдануға арналған сұйық дәрілік заттар (фармацевтикалық ерітінділер, сироптар, суспензиялар және эмульсиялар);
- - парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттар (инъекциялық және инфузиялық препараттар, концентраттар);
- - көзге арналған дәрілік нысандар (көз тамшылары, спрейлер, лосьондар, жанаспалы линзаларды өңдеуге арналған сұйықтықтар);
- - мұрын құралдары (мұрын жуу, мұрын тамшылары және сұйық аэрозольдер);
- - құлақ құралдары (құлақты жуу, құлақ тамшылары және аэрозольдер);
- - қысымдағы дәрілік заттар (аэрозольдер, спрейлер);
- - медициналық көбіктер;
- - сұйық экстракциялық препараттар (тұнбалар, сұйық сығындылар, концентрат-сығындылар, кейбір барынша тазартылған препараттар).

- ЕРІТКІШТЕРДІҢ СИПАТТАМАСЫ

- Сұйық дәрілік формаларды дайындау процесінде еріткіш әрдайым қолданылады, ол сәйкесінше дисперсиялық орта болып табылады. Еріткіштер деп әртүрлі заттарды ерітуге қабілетті химиялық қосылыстар немесе қоспалар, яғни олармен біртекті жүйелер-ерітінділер пайда болады. Еріткіштер полярлы және полярлы емес заттар болуы мүмкін. Біріншісіне үлкен диэлектрлік тұрақты, үлкен диполь моментін үйлестіру (көбінесе сутегі) байланыстарының пайда болуын қамтамасыз ететін функционалды топтардың қатысуымен біріктіретін сұйықтықтар жатады: су, қышқылдар, төмен спирттер мен гликольдер, аминдер және т. б. Полярлы емес еріткіштер-белсенді функционалды топтары жоқ, мысалы, көмірсутектер, галоидоалкилдер және т. б.

- Еріткішті таңдағанда, негізінен эмпирикалық ережелерді қолдану керек, өйткені ұсынылған ерігіштік теориялары әрқашан ерітінділердің құрамы мен қасиеттері арасындағы күрделі қатынастарды түсіндіре алмайды. Көбінесе олар ескі ережені басшылыққа алады: " Ұқсас ұқсаста ериді " ("Similia similibus solventur"). Бұл іс жүзінде кез-келген затты еріту үшін құрылымдық жағынан ұқсас, сондықтан жақын немесе ұқсас химиялық қасиеттері бар еріткіштер қолайлы екенін білдіреді. Алайда, бұл ережеден ерекше жағдайлар бар, әсіресе органикалық қосылыстарға қатысты.
- Медициналық тәжірибеде ерітінділерді дайындау үшін еріткіштер ретінде мыналар қолданылады: тазартылған су, этил спирті, глицерин, майлы және минералды майлар, хлороформ, диэтил эфири және т.б. қазіргі уақытта еріткіштердің ассортименті органосиликон қосылыстары, этилен және пропиленгликольдер, полиэтиленоксидтер, диметилсульфоксид және басқа заттардың әсерінен едәуір кеңейді. Химиялық жіктеуге сүйене отырып, барлық еріткіштер бейорганикалық және органикалық, сулы және сулы емес болып бөлінеді.

- Тазартылған су (Aqua purificata). Бейорганикалық қосылыстардың ішінде ең көп таралған еріткіш болып табылады. Су фармакологиялық тұрғыдан индифферентті, қол жетімді және көптеген дәрілік заттарды жақсы ерітеді, бірақ сонымен бірге кейбір заттар өте оңай және тез гидролизденіп, микроорганизмдер дамиды. Фармацевтикалық өндірісте пайдаланылатын тазартылған мүмкіндігінше химиялық тазартылған болуы керек және тиісті НД-ға жауап беріңіз. Алынған судың әр сериясында рН мәні тексерілуі керек (5,0-6,8) Өнеркәсіптік жағдайда тазартылған су, негізінен, арнайы су дайындаудан өткен ауыз су (су құбыры) немесе деминерализацияланған (тұзсыздандырылған) судан алынады. Су дайындау- бұл өндірістік пайдалану үшін су көзінен келетін судың сапасын жақсарту.

- Тазартылған су негізінен әртүрлі конструкциялардағы дистилляциялық аппараттарда ауыз суды немесе деминерализацияланған суды айдау арқылы алынады. Кез-келген Дистилляция аппаратының негізгі түйіндері буландырғыш, конденсатор және компиляция болып табылады. Дистилляция әдісінің мәні-бастапқы су буландырғышқа құйылып, қайнатылғанға дейін қызады. Сұйықтықтың буға фазалық айналуы жүреді, ал су буы конденсаторға жіберіледі, онда конденсацияланады және дистиллят түрінде қабылдағышқа түседі. Бұл әдіс көп энергияны қажет етеді, сондықтан қазіргі уақытта кейбір зауыттарда мембрана арқылы бөлу әдісімен тазартылған су алынады.
- Парентеральді емес мақсаттағы стерильді препараттарды алу кезінде, бір жасқа дейінгі балаларға қолдануға арналған, үлкен жара беттерін, күйіктерді жуу үшін, хирургиялық оталардан кейін және т.б., пирогендік шегі бар ерітінділерді дайындау үшін жоғары тазартылған суды немесе инъекцияға арналған суды пайдаланады.

- **Жоғары тазартылған су** (Aqua valde purificata), яғни ерекше таза, апирогенді, органикалық және бейорганикалық заттардың қоспаларынан бос, МФ-ның барлық талаптарына жауап беруі тиіс. Оны арнайы құрастырылған жабдықта мембраналық бөлудің аралас әдістерімен (мысалы, деионизациямен және ультрафилтрациямен қос осмос әдісімен) алады. Мұндай судың тиісті сапасын қамтамасыз ету үшін валидацияланған рәсімдерді және өндіріс процесінде электр өткізгіштігі мен микробтық тазалықты тұрақты бақылауды пайдалану керек. Инъекцияға арналған су (Aqua pro injectionibus) тазартылған суға қойылатын барлық талаптарды қанағаттандыруы тиіс, сондай-ақ стерильді және апирогенді болуы тиіс. Инъекцияға арналған су басшы құжаттарға сәйкес анықталатын механикалық көрінетін қоспалардан бос болуы тиіс. Инъекцияға арналған суды пайдалану мерзімі оны асептикалық жағдайларда сақтаған жағдайда алынған сәттен бастап 24 сағат регламенттеледі.
- Сулы емес еріткіштер суда ерігіштігі нашар болғандықтан бірқатар дәрілік заттарды медициналық практикада қолдануға болмайды немесе емдік әсерін айтарлықтай жоғалтады. Мұндай заттардан ерітінділерді алу үшін Сулы емес еріткіштер қолданылады: спирттер, эфирлер, майлар және т.б. аралас еріткіштер жиі қолданылады, олар жеке еріткішке қарағанда еріту қабілетіне ие. Сулы емес еріткіштер, жалпы талаптармен қатар, аз уытты, мөлдір болуы, болмашы тұтқырлыққа ие болуы тиіс.

- Этил спирті (Spiritus aethylicus). Мөлдір, түссіз, жылжымалы сұйықтық, өзіне тән иісі бар және ащы дәмі бар, қайнау температурасы 78°C. Фармацевтика өндірісінде қолданылатын этил спирті (C 2 H 5 OH) крахмал құрамдас шикізатты – картоп, бидай ашыту жолымен алынады. 8-10% спирті бар ашытылған ерітінді (сусло) қарапайым айдау арқылы күшейтіледі. Құрамында 88%-ға дейін спирт бар шикі спирт алынады. Шикі спирт ұшпа органикалық қышқылдардан (негізінен сірке, сүт, май), сивуш майларынан (жоғары спирттер, этил спиртімен бір гомологиялық қатар – пропил, изобутил, изоамил және т.б.), эфирлерден (сірке-этил, май-этил және т. б.), альдегидтерден (сірке альдегиді және т. б.) тазартылады және бір мезгілде ректификация деп аталатын бірнеше рет айдау арқылы 95-96% - ға дейін күшейтіледі. Дәрілік препараттарды өндіру үшін басқа текті этанол қолданылмайды, себебі жол берілмейтін қоспалардың (метил спирті және басқа қосындылар) болуына байланысты.
- Этил спирті-фармацевтика өндірісінде жиі қолданылатын еріткіштердің бірі. Өндіріске 96,2-96,7% этанол кіреді, ол қажетті концентрацияға дейін сумен немесе әлсіз спиртпен сұйылтылады.

- Этанол концентрациясы көлемдік пайызбен (%) және массасы бойынша пайызбен [% (m)] көрсетіледі. Егер арнайы белгі болмаса, көлемдік пайыз түсініледі. Этанолдың көлемдік пайыздық концентрациясы $(C_v) 20^\circ\text{C}$ температурада 100 мл сулы спирт ерітіндісінде сусыз этанолдың қанша мөлшері бар екенін көрсетеді. Көлемдік проценттер мен масса бойынша проценттер арасындағы арақатынас тәуелділік негізінде жасалған ГФК-да келтірілген:

- $$C_v \times \rho_{\text{б/в}} = C_m \times \rho_{\text{р-р}}, \quad (7.5)$$

- мұндағы $\rho_{\text{б/в}}$ – сусыз этанолдың тығыздығы; $\rho_{\text{р-р}}$ – сулы спирт ерітіндісінің тығыздығы. Сулы-спиртті ерітінділердегі этанолдың құрамы шыны және металл *спиртомерлермен*, сондай-ақ тығыздығы бойынша *денсиметрдің* (ареометрдің) немесе *пикнометрдің* (сур. 7.4). 20°C кезінде тығыздық мәні бойынша C_v және C_m МФ кестелерін қолдана отырып анықталады. Басқа температуралар кезінде алынған тығыздық шамасы бойынша және шыны және металл спиртоөлшегіштердің көрсеткіштері үшін 20°C кезінде көлемдік пайызға ауыстыру стандарттар баспасының кестелерінің көмегімен де жүргізіледі.

- Сулы-спиртті ерітінділерді сұйылту көлемі және салмағы бойынша жүргізіледі. Бұл жағдайда абсолютті спирт бойынша материалдық тепе-теңдік теңдеуінен шығу ыңғайлы:

- $$X \times a = p \times b \quad (7.6)$$

- мұндағы X -күшті спирттің мөлшері; a -күшті спирттің концентрациясы; p -қажетті концентрациядағы спирттің мөлшері; b -қажетті концентрация. Әлсіз спирттермен сұйылтқан жағдайда (7.6) формула:

- $$X \times (a - c) = p \times (b - c) \quad (7.7)$$

мұндағы c -әлсіз спирттің концентрациясы.

- СҰЙЫҚ ДӘРІЛІК ФОРМАЛАР ТЕХНОЛОГИЯСЫ
- Стерильді емес сұйық дәрілік нысандарды өндіру тазалық класы D-дан төмен емес өндірістік бөлімдерде жүзеге асырылуы тиіс, өнімнің стерильділігі көзделген жағдайларда тазалық класы C немесе A / B бөлмелер пайдаланылуы тиіс. Сұйық дәрілік формалардың технологиясы әсер етуші заттардың қасиеттеріне (агрегаттық күйі, ерігіштігі және т.б.) және еріткіштің қасиеттеріне (табиғаты, тұтқырлығы, құбылмалылығы және т. б.) байланысты. Алайда, оларды өндірудің технологиялық тәсілдері бірдей және заттарды ерітуге немесе араластыруға, ерітіндіні механикалық қоспалардан тазартуға, дайын өнімді қаптауға және орауға алып келеді.
- Заттардың еруі
- Ерітінділерді, тамшылар мен сироптарды дайындаудың негізгі кезеңі-еріткіште дәрілік және көмекші заттарды еріту. Бұл кезең тұрақты араластыру арқылы реакторларда жүзеге асырылады. Жейделері бар реакторлар қиын және баяу еритін заттарды еріту үшін қолданылады. Майлы немесе глицерин ерітінділерін дайындау үшін қыздырылған реакторлар да қолданылады. Әдетте, заттардың еруі ерекше қиындықсыз өтеді. Бірақ этанол, көптеген сілтілер, қышқылдар және басқа заттар суда еріген кезде жылу бөлінетінін есте ұстаған жөн, сондықтан процесті тездету үшін қосымша қыздыру ерігіштіктің төмендеуіне әкеледі.

- Араластыру химиялық және фармацевтикалық өндірісте сұйық ортада компоненттерді біркелкі тарату үшін, сонымен қатар жылу, диффузия және биохимиялық процестерді жеделдету үшін кеңінен қолданылады. Іс жүзінде келесі әдістер қолданылады:- механикалық араластыру – сұйық және сусымалы қоспаларды араластыру үшін қолданылатын әртүрлі құрылымдағы араластырғыштардың көмегімен;- циркуляциялық араластыру сұйықтықты сорғымен бірнеше рет айдау арқылы немесе аппарат арқылы саптамаларды (соплоларды) қолдану арқылы жүзеге асырылады;- пневматикалық араластыру-пульсаторлардың немесе барботердің көмегімен сығылған ауаның немесе басқа газдың көмегімен араластыру; құбырларда араластыру;- акустикалық араластыру-ультрадыбыстық генераторлардың көмегімен жүзеге асырылады, кавитация және қатты фазаға механикалық әсер ету, еріту процесін едәуір жылдамдатады.

- Ең көп тарағаны-механикалық араластыру әр түрлі дизайндағы араластырғыштардың көмегімен. Айналу жылдамдығына байланысты олар төмен жылдамдықты (0,2-1,5 айн/с) және жоғары жылдамдықты (2,0-30 айн/с) болып бөлінеді. Араластырғыштың жұмыс бөлігі әр түрлі пішінді пышақтар болып табылады, олар білікке бекітіліп, әдетте реактор қақпағының үстіне орнатылған электр жетегінен айналмалы қозғалысқа келтіріледі. Ерітінділерді дайындау үшін төменгі доңғалақты араластырғыш құрылғылар да қолданылады. Пышақтардың құрылымы бойынша пышақ, пропеллер араластырғыштарын ажыратады, турбина және т.б. кейде араластыру үшін арнайы араластырғыштар қолданылады, мысалы, якорь және рамка. Құрылғының дизайнына және араластырғыштың білігінің орналасуына байланысты көлденең, тік немесе көлбеу болуы мүмкін.

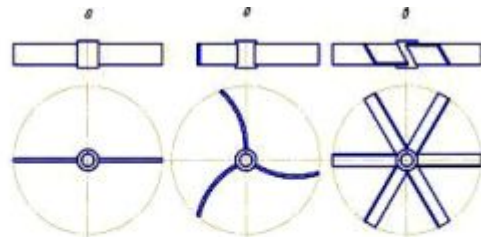


Рис. 7.5. Типы лопастных мешалок:

a – двухлопастная мешалка с прямыми вертикальными лопастями; *б* – трехлопастная мешалка с выгнутыми вертикальными лопастями; *в* – шестиллопастная мешалка с наклонными лопастями (угол наклона лопастей $\leq 45^\circ$)

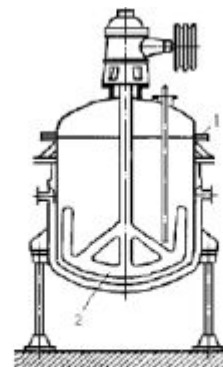


Рис. 7.6. Реактор с якорной мешалкой:

1 – корпус реактора с рубашкой, *2* – якорная мешалка

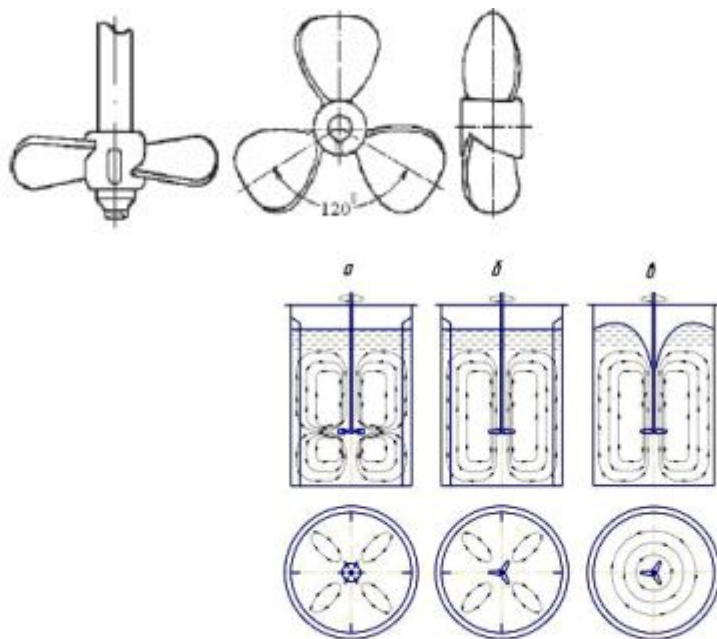


Рис. 7.8. Схема работы турбинных и пропеллерных мешалок:

a – турбинная, емкость с перегородками; *б* – пропеллерная, емкость с перегородками; *в* – турбинная или пропеллерная, емкость без перегородок.

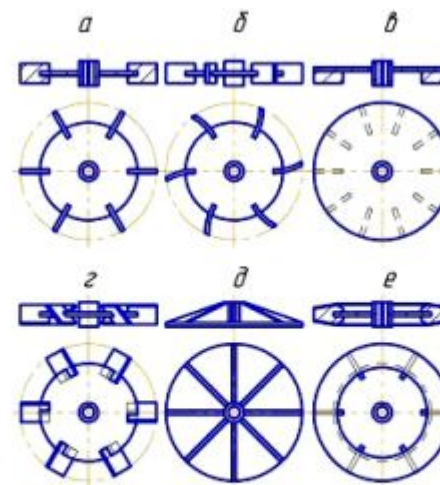


Рис. 7.9. Турбинные мешалки:

a – мешалка с прямыми лопастями; *б* – мешалка с загнутыми лопастями; *в* – тарельчатая мешалка; *г* – открытая мешалка с наклонными лопастями; *д* – конусная мешалка; *е* – закрытая мешалка

- Гомогенді жүйелерді механикалық қоспалардан тазарту әдетте сұйықтықты өткізетін және қатты бөлшектерді ұстайтын кеуекті бөлгіштердің көмегімен сүзумен жүзеге асырылады. Сүзу процесінің қозғаушы күші-сүзу қалқасының екі жағынан туатын қысымның айырмашылығы әсерінен өтеді.
- Қысымның бұл айырмашылығы әртүрлі жолдармен жасалуы мүмкін:
 - — сұйық бағанасының массасы;
 - сұйықтықты сорғыштармен айдау арқылы;
 - — сығылған газдың артық қысымы;
 - — сүзгіш қалқаның астындағы кеңістікті вакуумдау;
 - — ортадан тепкіш күштің көмегімен.
- Сүзгілердің көптеген конструкциялары және оларды әртүрлі белгілері бойынша жіктеу түрлері бар. Біз ең көп таралған сүзгілерді қарастырумен шектейміз, оларды мерзімді және үздіксіз жұмыс істейтін аппараттарға бөлеміз.
- Мерзімді әсер ететін қарапайым аппарат нутч-сүзгі болып табылады, әдетте аз қуатты өндірісте пайдаланылатын. Сүзгі қалқамен екі тең емес камераға бөлінген тік цилиндрлік корпус. Бастапқы ерітінді жоғарғы, ал фильтрат төменгі камерада жиналады. Қысымның қажетті өзгеруі-төменгі камераны вакуумдаумен байланысты (үстіңгі жағы атмосферамен жалғанған). Тұнбаларды жуғаннан кейін түсіріледі және цикл қайталанады.
- Қысыммен жұмыс істейтін мерзімді әсер ететін кең таралған сүзгілердің қатарына *друк-сүзгілер* жатады. Олар нутч болып табылады, жоғарғы жартысы жабық және герметикалық, сондықтан сүзуді жеделдету үшін қажетті қысым жасауға болады. Друк – фильтрлер арқылы тұтқыр ертінділерді филтрлеуге болады.



Рис. 7.10. Устройство аппаратов для фильтрации:
 а – мембранный-фильтр; б – друк-фильтр

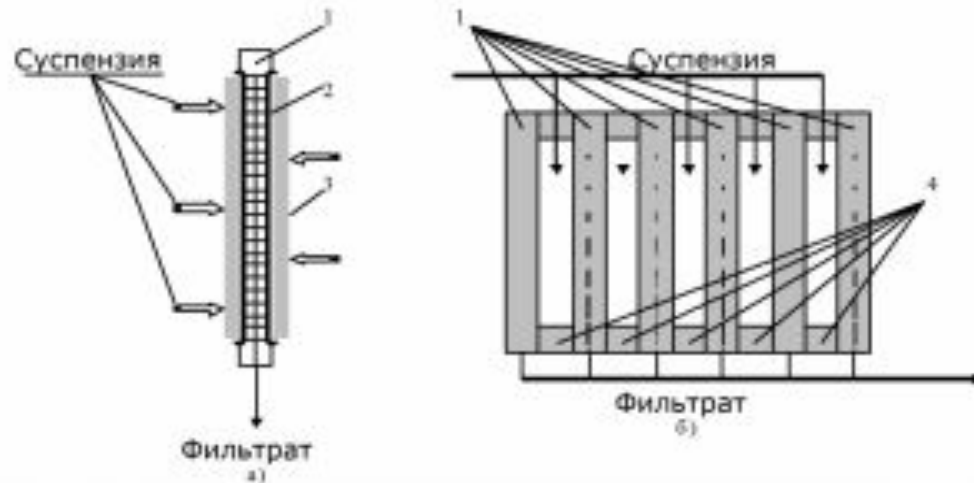


Рис. 7.11. Схема работы фильтр-пресса

- Фильтрпресстер қолданылады еске түсірейік. Сол сияқты фильтрлерден басқа центрифугалар қолданылады. Олар тұндырушы және фильтрлеуші центрифугалар болып табылады (Олар дегеніміз, тағы да еске түсірейік.).

Ерітінділерді орау және қаптау.

- Сұйық дәрілік заттарды бастапқы ыдысқа салу әр түрлі құрылымдағы мөлшерлеуіштердің көмегімен өлшеп-орау машиналарымен жүзеге асырылады.
- Бастапқы ыдыстың материалын таңдау заттар мен еріткіштің қасиеттерімен, өңдеу технологиялығымен, тұтыну қасиеттерімен, зарарсыздықты сақтау талаптарымен негізделген. Сауыттарды полимерлі тығындармен, қақпақтары бұралатын, мөлшерлегіш құрылғылары бар немесе жоқ қақпақтармен тығындайды. Орамға қойылатын маңызды шарт оларды балалардың аша алмауы. Тамшы түрінде қолданылатын ерітінділер үшін тамшы құтысы немесе тамшы түбі қолданылады.

- Фармацевтикалық ерітінділердің басқа дәрілік формалардың алдында бірқатар артықшылықтары бар, өйткені асқазан-ішек жолында неғұрлым жылдам сіңеді және емдік әсер етеді. Олар қабылдауға ыңғайлы, ал олардың технологиясы өте қарапайым. Ерітінділердің кемшіліктері олардың үлкен көлемі болып табылады, дайын өнімнің тез бұзылуын тудыратын гидролитикалық және микробиологиялық процестер болуы мүмкін. Аталған кемшіліктерге қарамастан, биофармацевтикалық тұрғыдан олар физиологиялық және тиімді.
- Қолданылатын еріткішке байланысты барлық алуан түрлі ертінділерді келесі топтарға бөлуге болады.
- - Су (*Solutiones aquosae seu Liquores*).
- - Спирттік (*Solutiones spirituosae*).
- - Глицеринді (*Solutiones glycerinatae*).
- - Майлы (*Solutiones oleosae seu olea medicate*).

- Сулы ертінділер:
- **Раствор алюминия ацетата основного (Solutio Aluminium subacetatis).**
- **Альгопикс (Algorix)**
- **Унисепт 3, 8,18 и 24 (Unisept 3,8,18 et 24)**
-
- Спиртті ертінділер:
- **Раствор йода 5%.**
- **Меновазин (Menovasin)**
- **Смесь для ингаляций (Mixtio pro Inhalationibus).**
- **Спирт камфорный (Spiritus camphoratus)**
-
- Глицеринді ертінділер:
- **Раствор Люголя**
- **Люгс (Lugs)**
-
- Майлы ертінділер:
- **Камфорное масло**
- **Альфа-токоферола ацетат (Вітамін Е) (Alpha-Tocopherol Acetate (Vitamin E))**

- **Ампулалау**
- Кезең келесі операциялардан тұрады: ампулаларды (ыдыстарды) ерітіндімен толтыру, ампулаларды дәнекерлеу немесе ыдыстарды жабу және оның сапасын тексеру.
- Ампулаларды ерітіндімен толтыру.
- Толтыру операциясы асептиканың барлық ережелерін сақтай отырып, тазалықтың бірінші немесе екінші сыныптарының үй-жайларында жүргізіледі. Шприцті толтырған кезде қажетті дозаны қамтамасыз ету үшін ампулаларды толтырудың нақты көлемі номиналдыдан үлкен болуы керек. МФ XI ыдыстарды толтыру нормаларын белгілейді (кесте. 5.6.).

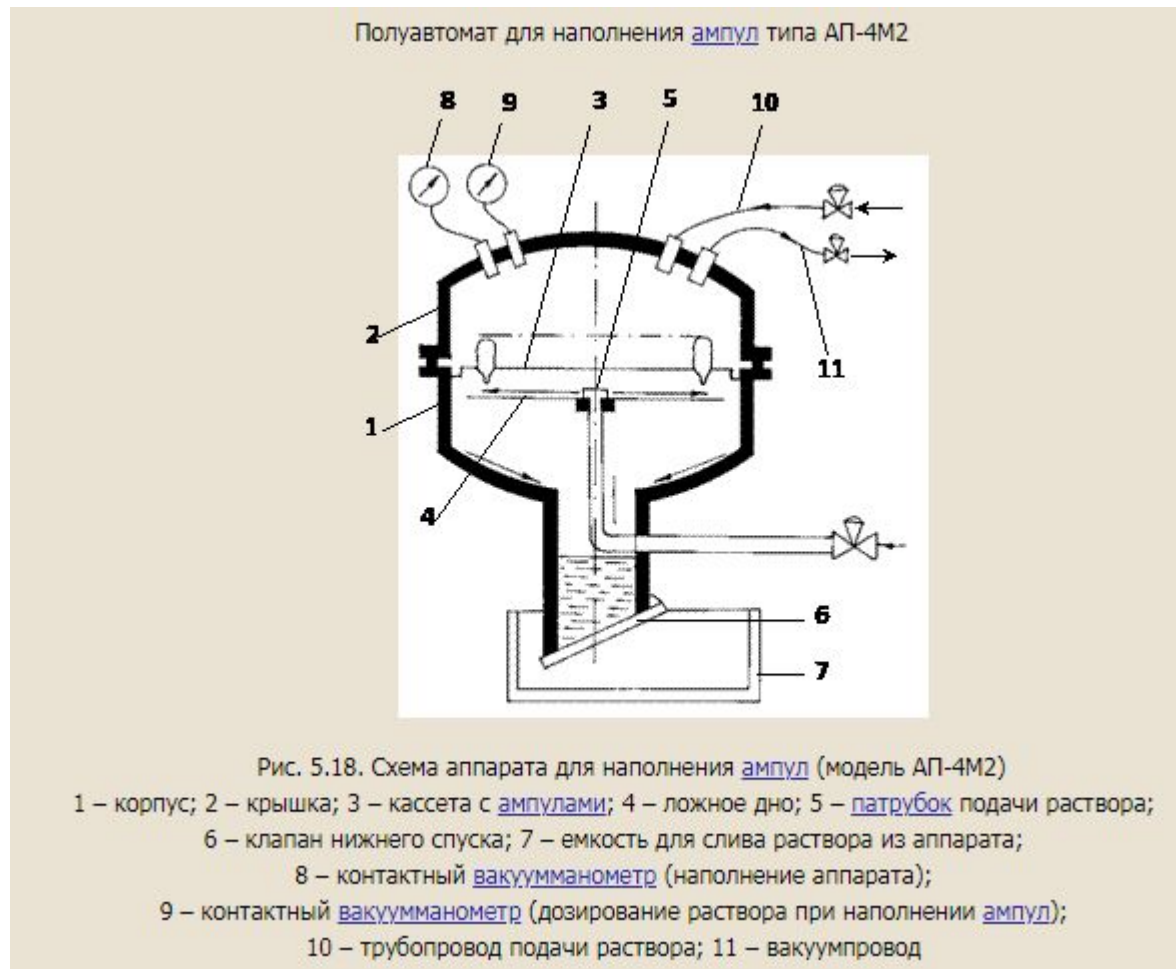
Нормы наполнения [ампул](#) и [флаконов](#)

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл		Количество сосудов для контроля, шт.
	Растворы		
	Невязкие	Вязкие	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
более 50,0	не более 2% номинального	не более 3% номинального	

- Ампулаларды толтыруға арналған жабдық. Ампуланың технологиялық процесінде ампулаларды толтырудың үш белгілі әдісі қолданылады: **вакуумды, шприцті және параконденсациялық**. Вакуумдық әдіс отандық өнеркәсіпте кең таралған. Бұл әдіс топтық шприцтеумен салыстырғанда $\pm 10-15\%$ мөлшерлеу дәлдігінде **2** есе артық өнімділікке ие. Осылайша, Жданов зауытының толтыру аппараттарының өнімділігі сағатына **25** мың ұсақ ампулаға жетеді, ал "Штрук" шприцті толтыру автоматы тек **12** мың ампулаға жетеді. Вакуумды толтыру әдісі-кассеталардағы ампулаларды герметикалық аппаратқа салу, оның ыдысына толтырылатын ерітінді құйылады және вакуум пайда болады; бұл жағдайда ампулалардан ауа сорылады және вакуум шығарылғаннан кейін ерітінді ампулаларды толтырады. Вакуумдық әдіспен ерітіндіні ампулаларға мөлшерлеу сиретудің тереңдігін өзгерту арқылы жүзеге асырылады, яғни толтырылатын көлем іс жүзінде реттеледі, ал ампуланың өзі мөлшерлеу сыйымдылығы болып табылады. Әр түрлі көлемдегі ампулалар аппараттағы вакуумның тиісті тереңдігімен толтырылады.

- Ампулаларды вакууммен дәл толтыру үшін алдын-ала жасалған қысымның тереңдігі анықталады. Әдетте зауыттар атмосфералық қысымға, ампулалардың мөлшеріне және қажетті толтыру көлеміне байланысты қысымның қажетті дәрежесінің кестелерін жасайды. Мұндай кестелер болмаған жағдайда, ампулалар толтыру көлемі талап етілетіннен біршама үлкен және аз болатын жұмыс қысымы кезінде толтырылады және интерполяция әдісімен оның қажетті тереңдігі есептеледі. Ерітіндіні дәл мөлшерлеудің мүмкін еместігі вакуумды толтыру әдісінің басты кемшілігі болып табылады. Бұл әдіске тән кемшіліктерге толтыру кезінде ампулалар өлшенген ерітіндіге капиллярлармен батырылады, вакуум пайда болған кезде сорылатын ауа көпіршіктері өтеді, ал ерітіндінің тек бір бөлігі ампулаларға түседі, оның көп бөлігі аппаратта қалады және толтыру циклынан кейін аппараттан сүзгілеу үшін ағызылады; мұның бәрі қосымша ластануға және ерітіндінің үнемді емес тұтынылуына әкеледі. Сонымен қатар, толтыру кезінде ампулалардың капиллярлары ластанады, нәтижесінде дәнекерлеу кезінде капиллярдың соңында ерітіндінің күйіп кетуінен қажетсіз "қара" бастар пайда болады. Вакуумды толтыру әдісінің кемшілігі, толтырғаннан кейін, дәнекерлеу операциясына дейін ампулалар шприцті толтыру әдісімен салыстырғанда, ерітіндінің тазалығына теріс әсер ететін және капиллярды инертті газбен толтыру үшін арнайы құрылғыларды қолдануды қажет ететін уақыт аралығынан өтеді. Отандық технологияны қолдана отырып, ампулаларды толтыру мен дәнекерлеу арасында 3 минуттан астам уақыт өтеді. Ұзақ уақыт кезеңі ампулалардағы ерітіндінің механикалық бөлшектермен және қоршаған ортадан микрофлорамен ластануына қосымша жағдай жасайды.

- Ампулаларды толтырудың вакуумдық әдісінің артықшылығы, жоғары өнімділіктен басқа, бұл процестің толтырылатын ампулалардың капиллярларының мөлшері мен пішініне ерекше назар аудармайды. Шетелде ампулаларды толтырудың вакуумдық әдісі тек арзан дәрі-дәрмектер мен ішетін ерітінділер үшін қолданылады.



- Ампулаларды толтыруға арналған жартылай автомат ішінде ерітіндіні беруге арналған келте құбырда ұсталатын жалған түбі бар аппараттың сыйымдылығы бекітілген корпустан тұрады. Құбыр жалған түбінің жоғарғы жазықтығынан тікелей бүйір саңылаулары бар саптамамен жабдықталған. Аппарат сыйымдылығының төменгі еңісі клапанмен және бүйір қабырғасында-оларға ампулалары бар кассеталарды орнатуға арналған тіреулері болады. Жоғарыдан аппарат оны ашу және жабу үшін автоматты пневможетегі бар қақпақпен жабылады. Төменгі түсіру қабылдау сыйымдылығына шығарылады. Вакуумды өлшеу үшін машина контактілі вакуумдық өлшеуіштермен жабдықталған. Аппараттың сыйымдылығына цехтың вакуумдық магистралінің ерітіндісімен қоректендіру құбырлары қосылған. Жұмыс процесі автоматтандырылған. Құрылғы келесідей жұмыс істейді: ампулалары бар кассета контейнерге орнатылады, қақпақ жабылады және құрылғы вакуум жасайды, ал құрылғы төменгі ағыстағы клапанмен тығыздалады. Ерітіндіні береді. Вакуумның әсерінен ерітінді саптаманың саңылауларынан ағып, жалған түбінің жоғарғы бетін жуып, жалған түбінің астына түсіп, механикалық бөлшектерді жуады. Содан кейін құрылғы ампулаға толтырылған ерітіндінің дозасына сәйкес келетін қажетті сиретуді жасайды және вакуумды сөндіреді. Аппаратта қалған ерітінді қабылдау ыдысына құйылады және қайта сүзуге жіберіледі. Жартылай автоматтың өнімділігі – сағатына 60 кассета. Ампулаларды вакуум әдісімен толтырғаннан кейін ампулалардың капиллярларында ерітінді қалады, бұл жоғары сапалы дәнекерлеуге кедергі келтіреді және инъекциялық ерітіндіні жану өнімдерімен ластайды.

- Ампулаларды шприцпен толтыру әдісі шетелде кең таралған және арнайы диспенсерлері бар қондырғылардың көмегімен жүзеге асырылады (поршень, мембрана және т.б.). Бұл әдіс вакуумға қарағанда күрделі жабдыққа ие және ампула капиллярларының мөлшері мен пішініне қатаң талаптар қояды, бірақ бірқатар артықшылықтардың арқасында ампула технологиясында қолданған жөн. Әсіресе, бұл артықшылықтар бір машинада толтыру және дәнекерлеу кезінде әсер етеді. Шприцті толтыру әдісінің маңызды артықшылықтарына ерітіндіні дәл мөлшерлеу мүмкіндігін ($\pm 2\%$) және толтыру мен дәнекерлеудің қысқа уақытын (5-10 с) жатқызуға болады, бұл олардың бос көлемін препараттың жарамдылық мерзімін едәуір ұзартатын инертті газбен толтыруды тиімді пайдалануға мүмкіндік береді. Толтыру кезінде ампулаға тек қажетті мөлшерде ерітінді енгізіледі, ал ампуланың капилляры ерітіндімен суланбайды, таза қалады, соның арқасында ампулаларды дәнекерлеу шарттары жақсарайды, бұл әсіресе қалың және тұтқыр ерітінділер үшін өте маңызды. Инертті газдардың тоғында ампулалау технологиясы кезінде толтыруға жататын ампула алдын ала газбен толтырылады және ерітінді толтыру кезінде іс жүзінде үй-жайдың қоршаған ортасымен (атмосферасымен) жанаспайды. Бұл көптеген инъекциялық ерітінділердің тұрақтылығын арттырады. Бірнеше қуыс инелер конвейерде орналасқан ампулаларға түседі. Алдымен ампулаға ауаны ығыстыра отырып инертті газ беріледі, содан кейін ерітінді поршневій дозатордың көмегімен және қайтадан – инертті газ ағыны беріледі, содан кейін ампула бірден дәнекерлегіш позициясына түседі. Әдістің кемшілігі – төмен өнімділік, ол сағатына 10 мың ампуланы құрайды.

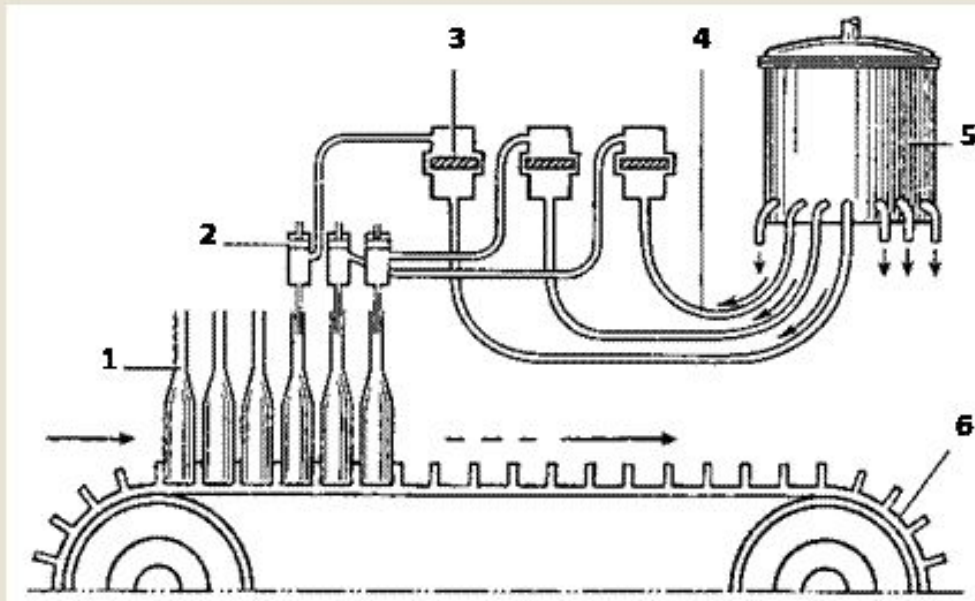


Рис. 5.19. Шприцевой метод наполнения [ампул](#)
 1 – [ампулы](#); 2 – поршневой дозатор; 3 – фильтр; 4 – шланг;
 5 – емкость с раствором для заполнения [ампул](#); 6 – [транспортер](#)

<https://youtu.be/24b8DAsq3vU>

- Параконденсациялық әдіс. Ампулаларды жуудың параконденсациялық әдісі негізінде ГНЦЛС қызметкерлері инъекциялық ерітінділерді ампулалаудың түбегейлі жаңа технологиялық желісін ұсынды (сурет. 5.20).

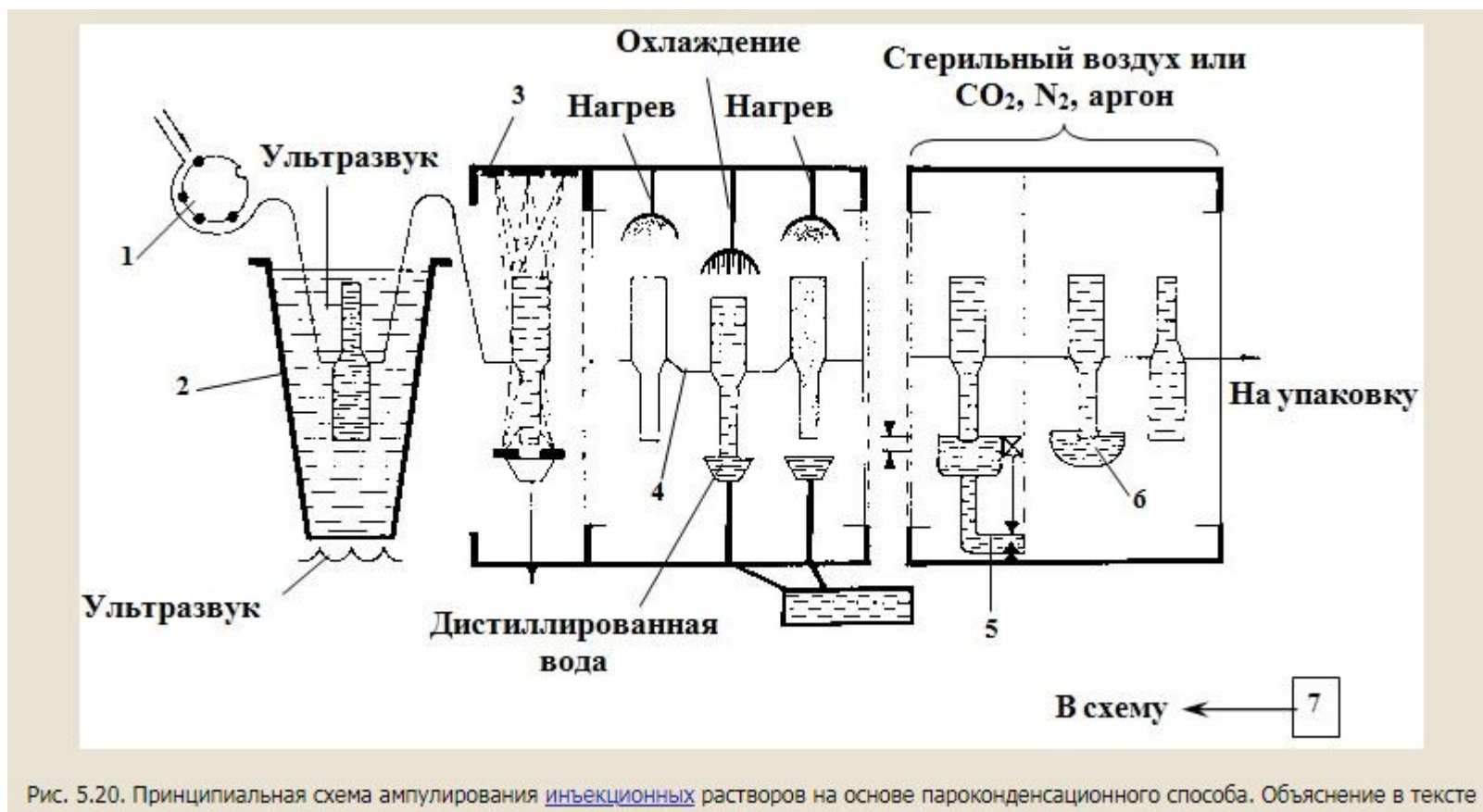


Рис. 5.20. Принципиальная схема ампулирования инъекционных растворов на основе параконденсационного способа. Объяснение в тексте

- (1) кесілгеннен кейін ампулалар ультрадыбыстық сәулелендірумен жабдықталған су құйылған (2) контейнерге капиллярлармен толығымен батырылады. Ультрадыбыстың әсерінен ампулалар тез сумен толтырылады және дереу қосымша дыбысталады. Осыдан кейін ампулалар "капиллярлар төмен" күйіне ауысады және камераға жіберіледі, онда сыртқы беті алдымен себілумен (3), содан кейін іші бу конденсациясы арқылы жуылады. Ампулалардан судың шығуы кезінде соңғылары олардан механикалық бөлшектерді барынша жою мақсатында дірілге ұшырайды (4). Жуғаннан кейін ампулалар камераға оларды пароконденсациялық тәсілмен мөлшерлеп толтыру (5) және дәнекерлеу (6) үшін түседі. Жуу суы үздіксіз сүзіледі (7) және тізбекке қайтарылады.
- Дәнекерлеу алдында ампулалар ерітіндінің капиллярлардан шығуы үшін аздап салқындатылады, содан кейін олардың ұштары сұйық пластмасса (6) бар контейнерге түсіріліп, дереу шығарылады; капиллярлардың ұштарында орналасқан пластик тамшылары қатайып, ерітіндімен ампулаларды герметикалық түрде жабады. Пароконденсациялық әдістің жекелеген элементтері "АП-30" типті ампулалаудың автоматтандырылған желілерін, ампулаларды термиялық жууға арналған қондырғыны, көз тамшыларын өндіруде құтыларды жууға, кептіруге және стерильдеуге арналған үздіксіз жұмыс істейтін желіні құру кезінде қолданылды. Шприцті толтыру кезінде қажетті дозаны қамтамасыз ету үшін ампуладағы инъекциялық ерітінділердің нақты көлемі номиналдыдан үлкен болуы тиіс. XI басылымның МФ бақылау үшін ыдыстардың құйылу нормалары мен санын белгілейді. Сыйымдылығы 50 мл дейінгі ыдыстарда толтыруды калибрленген шприцпен, сыйымдылығы 50 мл және одан жоғары ыдыстарда – калибрленген цилиндрмен (20 ± 2)°C температурада тексереді. Ампуладан шприцпен алынған ерітіндінің көлемі одан ауаны ығыстырып, иені толтырғаннан кейін немесе цилиндрге құйғаннан кейін номиналды көлемнен кем болмауы тиіс.

- <https://www.youtube.com/watch?v=GktGLyOLMlM>
- <https://www.youtube.com/watch?v=b8sljCtqAYQ>
- [Инфузиялық ертінділерді даярлау](https://www.youtube.com/watch?v=xUpQAWBLKd0)
<https://www.youtube.com/watch?v=xUpQAWBLKd0>