

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ИПР

  
А.Ю. Дмитриев  
«29» июня 2015 г.

## **МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТИЦ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЯХ**

Методические указания к выполнению лабораторной работы  
по курсу «Технология готовых лекарственных форм»  
для студентов 4 курса ИПР дневной формы обучения

*Составители*

**А.П. Асташкина, Е.В. Плотников, Т.М. Гиндуллина**

Издательство  
Томского политехнического университета  
2015

УДК 541.18(076.5)  
ББК 24.6я73  
М57

**М57 Микроскопические исследования частиц в лекарственных субстанциях** : методические указания к выполнению лабораторной работы по курсу «Технология готовых лекарственных форм» для студентов 4 курса ИПР дневной формы обучения / сост.: А.П. Асташкина, Е.В. Плотников, Т.М. Гиндуллина ; Томский политехнический университет. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2015. – 27 с.

УДК 541.18(076.5)  
ББК 24.6я73

Методические указания рассмотрены и рекомендованы  
к изданию методическим семинаром кафедры  
физической и аналитической химии ИПР  
«29» июня 2015 г.

Зав. кафедрой ФАХ  
доктор химических наук,  
профессор

  
\_\_\_\_\_ А.А. Бакибаев

Председатель  
учебно-методической комиссии

  
\_\_\_\_\_ Н.В. Ушева

*Рецензент*

Кандидат химических наук,  
доцент кафедры ФАХ ИПР ТПУ  
Е.В. Михеева

© Составление. ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 2015  
© Асташкина А.П., Плотников Е.В.,  
Гиндуллина Т.М., составление, 2015  
© Оформление. Издательство Томского  
политехнического университета, 2015

## План коллоквиума

### по теме «Технология изготовления мягких и твердых лекарственных форм»

1. Технология изготовления таблетированной формы. Основные технологические параметры таблетированной массы.
2. Технология изготовления мягких лекарственных форм. Мази.
3. Нормативная документация по контролю качества готовых лекарственных форм.
4. Классификация субстанции по форме и размеру частиц.
5. Микроскопические методы анализа. Виды микроскопии.

## Список литературы

1. Суворов А.Л. Микроскопия в науке и технике / отв. ред. д-р физ.-мат. наук В.Н. Рожанский: Академия наук СССР. М. Наук. – 1981. – 136 с.
2. Нетрусов А.И. Общая микробиология: учебник для студ. высш. учеб. заведений / А.И. Нетрусов, И.Б. Котова. – Москва : Академия, 2007. – 220 с.
3. Асонов Н.Р. Микробиология / Н.Р. Асонов. – Москва : ВО Агропромиздат, 1989. – 230 с.
4. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, переаб. И доп. Т. I. – Москва : «Медицина», 1980. – 704 с.
5. Технология лекарственных форм / под ред. Кондратьевой Т.С. В 2-х томах. – Москва : «Медицина», 1991. – 495 с.

## 1. Теоретическая часть

В фармацевтической промышленности широко используются порошкообразные субстанции и вспомогательные вещества. В процессе получения таблетированных лекарственных форм порошки проходят разные технологические стадии обработки – просеивания, размола, смешивания, грануляции, увлажнения и прессования. На качество гранулята и таблетной массы, а, значит, и на качество таблеток, оказывают влияние множество факторов, в том числе дисперсность лекарственных субстанций и форма их частиц. Так от размера частиц субстанции зависят выбор технологии получения таблеток, способ и оборудование при необходимости проведения грануляции, прочность и плотность полученных гранул и, соответственно, механические свойства самих таблеток, их распадаемость и растворение. Стандартная оценка исходных ингредиентов и полуфабрикатов позволит изучить их влияние на качество готового продукта.

Действующая нормативная документация (ГФ XII, ФС, ФСП, НД фирмы) на субстанции в основном не оговаривает требования к их технологическим параметрам, в частности, к размеру частиц. Это приводит к тому, что лекарственные субстанции, прошедшие контроль качества по тестам, заложенным в НД, оказываются порой непригодными для получения качественной лекарственной формы по регламентной технологии и с утвержденными в ФСП вспомогательными ингредиентами.

В связи с этим, для получения таблетированных лекарственных форм стабильного качества необходим промышленный контроль за технологическими характеристиками поступающего сырья, выбор которых определяется спецификой производства, информативностью и простотой их определения.

Особенно заметно влияние формы и размера частиц субстанций на технологические характеристики таблетной массы, предназначенной для прямого прессования. Таблетные смеси для прямого прессования, как известно, должны обладать рядом оптимальных технологических свойств, таких, как хорошая сыпучесть (не менее 5–6 г/с), высокая прессуемость (не менее 70–100 Н), оптимальное значение объёмной плотности (не менее 0,4–0,5 г/мл, невысокий угол естественного откоса (менее 40°). А поскольку прямое прессование все шире внедряется в фармацевтическое производство в связи с его явными экономическими преимуществами и появлением современных высокоскоростных таблетных прессов с высокими усилиями прессования, особенно актуальными являются исследования, направленные на изучение и нормирование технологических и

реологических параметров таблетных смесей, а также их составляющих, то есть действующих веществ и вспомогательных компонентов. Эти исследования особенно востребованы в настоящее время, когда резко возросло число фирм-поставщиков лекарственных субстанций, которые порой значительно отличаются от серии к серии по своим физико-химическим и технологическим показателям.

Целью данной работы явилось изучение размеров и формы частиц ряда лекарственных субстанций с целью их нормирования для стабилизации технологических режимов производства таблетированных лекарственных форм и мазей, и их качественных характеристик.

## I. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Микроскопия является одной из основных техник в микробиологическом исследовании.

Микроскопия (МКС) (греч. μικρός – мелкий, маленький и σκοπέω – вижу) – изучение объектов с использованием микроскопа. Микроскопия подразделяется на несколько видов: световая (оптическая), электронная, рентгеновская и предназначена для наблюдения и регистрации увеличенных изображений образца.

### 1. Световая микроскопия

В световой микроскопии лучи света от микрообъекта, проходя через систему собирающих линз – объектив и окуляр, – дают в соответствии с законами оптики увеличенное изображение изучаемого образца. Пучок света, проходящий через исследуемый образец или отраженный от него, меняет одну или несколько характеристик (длину волны, интенсивность, фазу или плоскость поляризации), что сопровождается различными оптическими эффектами – поглощением, отражением, преломлением, дифракцией, интерференцией, дисперсией, люминесценцией и другими, которые в совокупности и составляют изображение. В настоящее время световая микроскопия – это целый комплекс методов, использующих различные оптические эффекты.

#### 1.1. Виды световой микроскопии

1. **Метод светлого поля в проходящем свете** применяется при изучении прозрачных препаратов с включенными в них абсорбирующими (поглощающими свет) частицами и деталями.

2. **Темнопольная микроскопия.** При микроскопии по методу темного поля препарат освещается сбоку косыми пучками лучей, не попадающими в объектив. В объектив попадают лишь лучи, которые отклоняются частицами препарата в результате отражения, преломления или дифракции. В силу этого микробные клетки и другие частицы представляются ярко светящимися на черном фоне (картина напоминает мерцающее звездное небо).

3. **Поляризационная микроскопия** – это метод наблюдения в поляризованном свете для микроскопического исследования препаратов, включающих оптически анизотропные элементы (или целиком состоящих из таких элементов).

4. **Люминесцентная микроскопия** - метод наблюдения под микроскопом люминесцентного свечения микрообъектов при освещении их сине-фиолетовым светом или ультрафиолетовыми лучами.

5. **Метод наблюдения в ультрафиолетовых (УФ) лучах** делает возможным увеличение предельной разрешающей способности микроскопа. Т. е. предлагаемый метод позволяет понизить предельное разрешение микроскопа. Но главное преимущество метода состоит в том, что частицы многих веществ, прозрачные в видимом свете, сильно поглощают УФ излучение определённых длин волн и, следовательно, легко различимы в УФ изображениях.

6. **Иммерсионная световая микроскопия.** Иммерсионные объективы используются для изучения объектов невидимых или плохо видимых через сухие системы микроскопа.

7. **Фазовоконтрастная микроскопия** предназначена для получения изображений прозрачных и бесцветных объектов, невидимых при наблюдении по методу светлого поля.

8. **Аноптральная микроскопия** – разновидность фазовоконтрастной микроскопии, при которой применяют объективы со специальными пластинками, нанесенными на одну из линз в виде затемненного кольца.

9. **Метод интерференционного контраста** (интерференционная микроскопия) состоит в том, что каждый луч раздваивается, входя в микроскоп. Один из полученных лучей направляется сквозь наблюдаемую частицу, другой – мимо неё по той же или дополнительной оптической ветви микроскопа. В окулярной части микроскопа оба луча вновь соединяются и интерферируют между собой. Один из лучей, проходя через объект, запаздывает по фазе (приобретает разность хода по сравнению со вторым лучом).

10. **Инфракрасная микроскопия** - метод исследования с помощью микроскопа. Осуществляется на специальных инфракрасных микроскопах, снабжённых электронно-оптическими преобразователями. Этот метод позволяет исследовать непрозрачные для видимого света и УФ-излучения объекты, поскольку их структуры могут хорошо поглощать свет с длиной волны 750–1200 нм. Для инфракрасной микроскопии не требуется предварительной химической обработки препаратов. Фотофиксация инфракрасного изображения не требует специальных приборов или осветителей.

11. **Ближнепольная оптическая микроскопия (БОМ)** – оптическая микроскопия, обеспечивающая разрешение лучшее, чем у обычного оптического микроскопа. Повышение разрешения БОМа достигается детектированием рассеяния света от изучаемого объекта на расстояниях

меньших, чем длина волны света. В случае, если зонд (детектор) микроскопа ближнего поля снабжен устройством пространственного сканирования, то такой прибор называют сканирующим оптическим микроскопом ближнего поля. Такой микроскоп позволяет получать растровые изображения поверхностей и объектов с разрешением ниже дифракционного предела.

## **2. Рентгеновская микроскопия**

Техника исследования микрообъектов, размеры которых сопоставимы с длиной рентгеновской волны. Основана на использовании электромагнитного излучения с длиной волны от 0,01 до 1 нанометра. Часто применяется при изучении внутреннего строения объектов, непрозрачных для световых лучей и электронов. Важным достоинством рентгеновских микроскопов является то, что с их помощью можно наблюдать непрепарированные живые клетки. Рентгеновские микроскопы по разрешающей способности находятся между электронными и оптическими микроскопами. Теоретическая разрешающая способность рентгеновского микроскопа достигает 2–20 нанометров, что на порядок больше разрешающей способности оптического микроскопа (до 150 нанометров). В настоящее время существуют рентгеновские микроскопы с разрешающей способностью около 5 нанометров.

## **3. Электронная микроскопия**

В электронной микроскопии, в отличие от оптического микроскопа, вместо светового потока используется пучок электронов с энергиями 200 эВ ÷ 400 кэВ и более (например, просвечивающие электронные микроскопы высокого разрешения с ускоряющим напряжением 1 МВ), что позволяет получать изображение объектов с максимальным увеличением до  $10^6$  раз. Разрешающая способность электронного микроскопа в 1 000 ÷ 10 000 раз превосходит разрешение традиционного светового микроскопа и для лучших современных приборов может быть меньше одного ангстрема.

Основным видом микроскопии, используемым в бактериологической практике, является световая микроскопия и ее разновидности (ввиду простоты техники и доступности методики).

## II. ФОРМА И РАЗМЕР ЧАСТИЦ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРОШКОВ

Согласно правилам общей фармакопейной статьи **ОФС 42-0031-07 (ГФ XII)** при описании субстанции необходимо указать ее физическое состояние.

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими, кристаллическими, мелкокристаллическими или аморфными.

*Крупнокристаллический порошок.* Не более 40 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм.

*Кристаллический порошок.* Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40 % – размером менее 0,2 мм.

*Мелкокристаллический порошок.* Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,2 мм.

Порошкообразные лекарственные вещества являются полидисперсными системами и состоят из частиц различной формы и размеров. Форма частиц существенно влияет на сыпучесть и объемную плотность вещества. Частицы могут быть изодиаметрическими (правильной) или анизодиаметрическими (неправильной) телами различной формы. Вещества с изодиаметрической формой кристаллов обладают хорошей сыпучестью и объемной плотностью. У веществ с анизодиаметрической формой – сыпучесть мала или совсем отсутствует, объемная плотность низкая.

Все многообразие форм кристаллов в плоскостной проекции может быть сведено к нескольким геометрическим фигурам:

1) удлиненные частицы – их длина значительно превышает толщину (палочки, иголки и др.)

2) пластинчатые частицы – их длина и толщина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, листочки, таблички и др.)

3) равноосные частицы – имеющие форму близкую к изодиаметрической (шаровые, многогранники и др.)

Необходимо отметить, что некоторые порошки могут содержать кристаллы разных форм и их фрагменты. Например, субстанция ацикловира, наряду с частицами пластинчатой формы, имеет фракции в виде палочек и призм.

Все порошки по форме частиц основной фракции можно разделить на 6 групп (табл. 1).

Форма и размер частиц порошков, а также рельеф и состояние поверхности кристаллов влияют на текучесть, объемную плотность, пресуемость и др.

Таблица 1

*Классификация субстанций по форме частиц доминирующей фракции*

№	Форма частиц	Номер группы	Наименования субстанции
1	Объемные частицы округлой формы (сферы, глобулы, глыбки, многогранники)	I	Винпоцетин Ранитидина г/х Пироксикам Рутин Диазолин Феназипам
2	Пластины (плоские)	II	Натрия левотироксин Синтомицин Эналаприла малеат Верапамила г/х Индопамид Гидрохлортиазид
3	Палочки	III	Метформин Карведилол Флуоксетина г/х Пиразинамид Лоратадин Изониазид Этамбутола г/жл
4	Иголки	IV	Аминазин Ментол Ломефлоксацина г/х
5	Пластины (объемные)	V	Ацикловир Галоперидол Лоперамида г/х Аминалон Глибенкламид Гексамидин
6	Призмы	VI	Метоклопромида г/х Анаприлин Пирацетам Топирамат Рисперидон Золпидема тартрат Преднизолон Протионамид

Так, порошки I группы с основным размером частиц более 100 мкм (ранитидина гидрохлорид, феназепам, карбамазепин) обладают высокой (8–9 г/с) сыпучестью, высокой объемной плотностью до и после уплот-

нения, но незначительной прессуемостью (менее 30 Н) и небольшим коэффициентом уплотнения. Субстанция феназепам имеет несколько меньшее значение сыпучести (8 г/с), вероятно потому, что содержит больше мелких фракций и не содержит частицы размером более 250 мкм, которые присутствуют в ранитидине и карбамазепине.

Субстанции II группы с размером частиц менее 100 мкм (винпоцетин, пироксикам, бисакодил) обладают сыпучестью от 0,8 до 3,3 г/с, благодаря своей округлой форме. Порошок диазолина практически не имеет сыпучести, по-видимому, из-за высокой шероховатости поверхности кристаллов, имеющих форму равноосных многогранников. Субстанции винпоцетина, диклофенака натрия и пироксикама имеют высокое значение объёмной плотности (от 0,5 до 0,64 г/мл), поскольку характеризуются значительным разбросом своих частиц по размерам, что способствует более плотной упаковке.

Порошки II группы, имеющие форму частиц в виде плоских пластин и размер до 100 мкм (натрия левотироксин, индапамид, верапамила гидрохлорид), не обладают сыпучестью и прессуемостью, т.е. практически не могут быть использованы в технологии прямого прессования без добавления хорошо текучих и прессуемых вспомогательных веществ.

Субстанция эналаприла малеата обладает небольшой сыпучестью ( $2,0 \pm 0,3$  г/с) и прессуемостью (42,8 Н), что можно объяснить наличием в ней фракций палочек и призм.

Порошки пластинчатой формы, имеющие гладкую поверхность кристаллов с размером более 100 мкм, не обладают прессуемостью, поскольку частицы при прессовании легко скользят относительно друг друга, не образуя прочных прессовок. Этим субстанциям, однако, присуща некоторая сыпучесть (3–4 г/с) из-за наличия в них определенного количества крупных фракций. Все это говорит о том, что для использования их в технологии прямого прессования необходимо применение вспомогательных веществ, корректирующих сыпучесть и прессуемость готовой таблетной массы.

Порошки III группы в виде палочек (менее 100 мкм) характеризуются высокой прессуемостью (карведилол, лоратадин, метопролола тартрат), что легко объясняется наличием множества контактов между частицами, сложностью их внешней поверхности и лёгкостью взаимодействия при прессовании. Сыпучестью такие порошки, как правило, не обладают.

Порошки с размером частиц более 100 мкм (пиразинамид, этамбутола г/хл, изониазид) прессуются хуже, чем порошки мелкодисперсные. Они также не обладают сыпучестью, что объясняется, вероятно, присутствием большого количества мелких фракций. Такие субстанции мо-

гут быть использованы в технологии прямого прессования при условии предварительного улучшения их сыпучести за счет введения в состав таблетной смеси хорошо текучих вспомогательных веществ, таких как лактоза типа «flow lac», сорбитол гранулированный, Лудипресс, прямо-прессуемый сахар Di Pac и т. д.

Порошки IV группы имеют игольчатую форму частиц (аминазин, ломефлоксацина г/хл, ментол). Субстанции этой группы практически не сыпятся, но имеют прессуемость в пределах 30–45 Н, что объясняется сложностью формы их частиц и большой поверхностью контакта и силой когезии. Такие субстанции, как правило, легко электризуются, трудно поддаются переработке, практически не просеиваются через сито, трудно смешиваются с другими вспомогательными ингредиентами.

**Порошки V группы** имеет форму частиц в виде объёмных пластин с размером менее 100 мкм (ацикловир, лоперамида гидрохлорид) и более 100 мкм (аминалон, глибенкламид, гексамидин, галоперидол). По сравнению с плоскими пластинами они несколько лучше прессуются, возможно, за счёт хрупкости кристаллов и образования при прессовании дополнительных поверхностей контакта частиц. Крупные кристаллы аминалона, гексамидина прессуемостью не обладают, из-за их жесткости, что подтверждается трудностью их размола. Субстанция галоперидол имеет прессуемость около 50Н, что можно объяснить присутствием в порошке мелких (до 90 мкм) фракций, имеющих округлую объёмную форму частиц, а также фракций в виде палочек, призм и их фрагментов. Субстанция глибенкламид прессуется из-за наличия в нём кристаллов мелкой фракции в виде палочек. Сыпучестью практически не обладают все представленные субстанции, мелкие из-за высокой силы когезии частиц друг к другу, а крупнокристаллические порошки – из-за присутствия в них значительного количества микронизированных фракций. Сыпучесть субстанции галоперидол придают крупные (до 500 мкм) частицы. Объёмная плотность и мелких и крупнокристаллических порошков довольно высока. Субстанция лоперамид характеризуется небольшим значением насыпной массы, поскольку представляет собой практически микронизированный порошок. Объёмные пластины и мелкие, и крупные могут быть использованы в прямом прессовании после улучшения их текучих свойств и прессуемости.

**Порошки VI группы** имеют призматическую форму частиц. Лекарственные порошки с размером частиц менее 100 мкм характеризуются хорошей прессуемостью и низкой сыпучестью (преднизолон, золпидема тартрат). Коэффициент уплотнения у них достаточно высокий: для золпидема – 1,35, а для преднизолона – 1,33. Порошки можно использовать в прямом прессовании после добавления к ним вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть таблетной массы.

Субстанции призматической формы с размером частиц более 100 мкм (метоклопрамида г/хл, анаприлин, парацетам) имеют неплохие характеристики прессуемости и высокую сыпучесть (от 6 до 17 г/с) благодаря гладкой поверхности кристаллов и их изометричности. Эти субстанции технологичны, легко прессуются в смеси со вспомогательными веществами. Они имеют высокое значение объёмной плотности, видимо из-за большого разброса частиц по размерам. Субстанция протионамида практически не прессуется из-за наличия в ней большой фракции частиц пластинчатой формы, а модельные таблетки «Рисперидон» разрушаются при испытании на прочность, так как субстанция состоит практически из одной фракции прочных кристаллов размером 90–125 мкм правильной призматической формы.

Описанные выше технологические характеристики порошков субстанций имеют первостепенное значение при разработке состава и технологии таблетированных форм, которые должны обеспечивать необходимую биодоступность и, соответственно, эффективность, и безопасность препарата. Технологические характеристики порошков устанавливаются достаточно быстро, методики их определения просты и не вызывают трудностей, поэтому они в настоящее время широко используются в фармацевтической промышленности для осуществления массового контроля всех поступающих в производство лекарственных субстанций. Но поскольку перечисленные выше технологические параметры порошковых материалов обусловлены, главным образом, их дисперсностью и формой кристаллов, на первом этапе скрининга субстанций целесообразнее проводить оценку размеров (распределение по фракциям) и формы их частиц, определяя, таким образом, возможность использования данных порошков в производстве. Анализ дисперсности лекарственных субстанций надежнее проводить несколькими доступными методами, например, ситовым, микроскопией, лазерным анализатором частиц и т.д. Это позволит уже на стадии отбора фирм-поставщиков исключить попадание в разработанный технологический процесс нестандартных субстанций и высокое качество отечественных таблетированных препаратов.

## Экспериментальная часть

### Лабораторная работа № 1

#### Определение формы и размеры частиц лекарственных субстанций

**Цель работы:** исследовать влияние формы и размеров частиц лекарственных субстанций для стабилизации технологических режимов производства таблетированных лекарственных форм.

**Приборы и реактивы:** микроскоп, окулярный микрометр, предметные стекла (2 шт), покровные стекла, микрошпатель, аналитические весы, комплект фармакопейных сит.

#### Порядок выполнения работы:

1. Выбор лекарственной субстанции для анализа (лекарственная субстанция выбирается по указанию преподавателя).
2. Определить фракционный состав лекарственной субстанции.
3. Определить форму и размер каждой фракции.
4. Провести анализ технологических свойств субстанции.
5. Выводы по работе.

#### 1. Определение фракционного состава субстанции

Навеску исследуемой субстанции 50 г засыпают в комплект сит и просеивают в течение 5 минут. Определяют массу каждой фракции и заносят в табл. № 1.

#### 2. Определение размера и формы частиц исследуемой субстанции

Небольшое количество исследуемой субстанции поместить на предметное стекло в каплю жидкости, в котором вещество не растворимо (прил. 6). Поместить предметное стекло на штатив микроскопа.

Форму и размер частиц определяют с помощью микроскопа при увеличении в 125 раз. Совместить шкалу окуляр-микрометра (или, в простейшем случае, окулярную линейку) с частицей и рассчитать ее размер. Для определения размера частиц подсчитывают число делений шкалы на одну частицу и умножением на цену деления при данном увеличении. Количество делений определяют визуально, совмещая линейку и частицу регулировочными винтами предметного столика. Вместо линейной шкалы может использоваться иной графический рисунок микрометра, например, перекрестие. В фокальной плоскости окуляр-микрометра расположены шкала с делениями (обычно от 0 до 8 мм) и

подвижное перекрестие. При вращении микрометрического винта перекрестие перемещаются в поле зрения окуляра относительно неподвижной шкалы, что позволяет точно определять измеряемые участки. Полный отсчет по шкалам окулярного микрометра складывается из отсчета по неподвижной школе и отсчета по барабану микровинта.

Для вытянутых зерен замеряют два поперечных размера и используют среднюю величину, для шаровидных зерен замеряют диаметр, для кристаллов определяют размер длинной грани. Точность подсчета осуществляется с точностью до 1 %. Всего делают 100 измерений, затем определяют среднее арифметическое значение размеров частиц. Результаты измерений вписывают в табл. 1.

Для большей точности и объективности, рационально определение проводить после фракционирования на монодисперсные фазы.

Таблица 1

*Результаты эксперимента*

Наименование субстанции	Фракционный состав			Размер частиц, мкм	Форма частиц	Группа субстанции
	фракция	масса, мг	%			
	до 10					
	10–50					
	50–100					
	100–250					
	250–500					

## Лабораторная работа № 2

### Определение однородности и размера частиц в мазях

**Цель работы:** исследовать однородность и размер частиц в мягких лекарственных формах, на примере мазей.

**Приборы и реактивы:** микроскоп, окулярный микрометр, предметные стекла (2 шт), покровные стекла, микрошпатель, аналитические весы, мазь.

**Объект исследования:** мазь «Левомиколь», синофлановая мазь, тетрациклиновая мазь, гидрокортизоновая мазь, серная мазь.

## **Порядок выполнения работы:**

### **1. Определение однородности**

Для определения однородности берут четыре пробы мази по 0,02 – 0,03 г. На каждое предметное стекло с помощью микрошпателя наносят пробу мази. Предметное стекло покрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см. При рассматривании полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в трех из четырех проб не должно обнаруживаться видимых частиц. Если частицы видны в большем числе пятен, определение проводят повторно на восьми пробах. При этом допускается наличие видимых частиц не более чем в двух пятнах.

В условиях заводского производства испытание проводится в соответствии с требованиями как общей статьи ГФ II на мази, так и требованиями, включенными в статьи ГФ XII на отдельные наименования мазей.

### **2. Определение дисперсности частиц**

Дисперсность частиц в мягких лекарственных формах определяют по методике И.Л. Муравьев и В.Д. Кузьмин с помощью окулярного микрометра микроскопа. В мазях допускается не более 5 % частиц крупнее 50 мкм.

Для исследования используют мазь массой не более 20–30 мг. На предметное стекло с помощью микрошпателя наносят 3 мг мази. Общая площадь просмотра должна составлять 20 мм<sup>2</sup>. На этой площади для мазей, содержащих до 10 % твердой фазы, не должно быть больше 40 частиц крупнее 50 мкм. В мазях с меньшей концентрацией должно наблюдаться меньше 40 частиц.

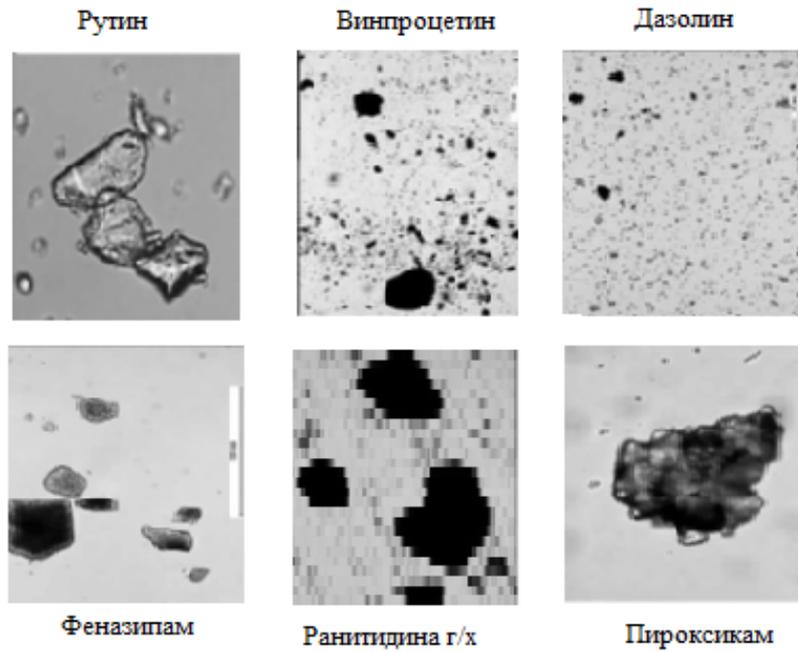
Степень дисперсности в эмульсионных мазях также может быть установлена с помощью окуляр-микрометра при условии окраски дисперсной фазы. Определяют диаметр 1000 капель, а затем вычисляют в процентах содержание капель разного размера. Метод хорошо выполнен для эмульсий типа масло в воде (М/В), более сложен - для эмульсий типа вода в масле (В/М). Нормы качества для эмульсионных мазей пока ни в одной фармакопее не указаны.

На основании полученных данных делают вывод об однородности мази и соответствии нормативным данным.

## Список литературы

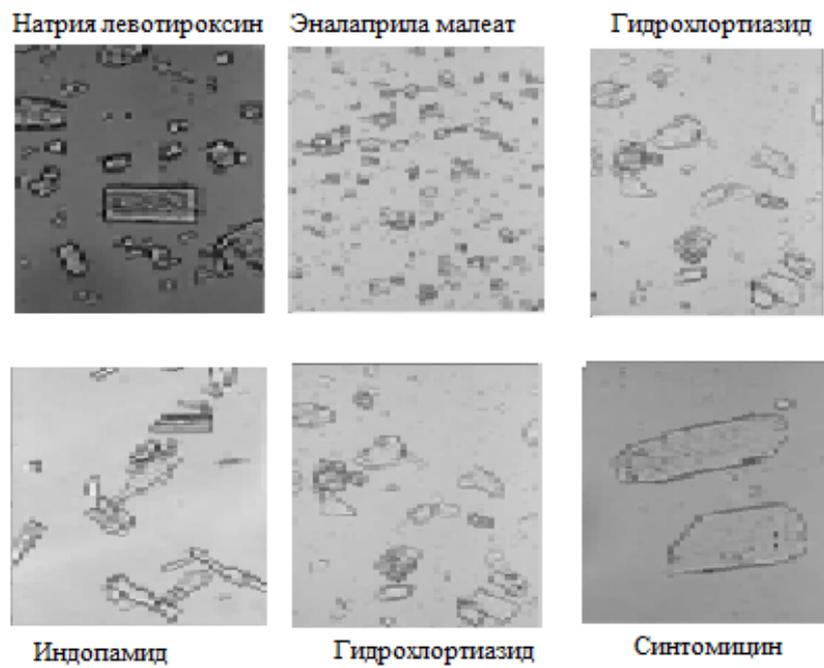
1. М.Л. Езерский, Г.М. Письменная, С.П.Солдатова. О промышленном контроле дисперсности порошков антибиотиков, Хим.-фарм. журн. 1973. №10. с. 28–30.
2. М.Л. Езерский, А.Е. Добротворский. Получение струйным измельчением тонкодисперсных фармацевтических порошков и регулировка их технологических характеристик, Хим.-фарм. журн. 1995. №3, с. 53–55.
3. А.П. Зуев, С.В. Емшанова, Н.П. Садчикова и др. Оптимизация состава и технологии таблеток-ядер пентоксифиллина, Хим.-фарм. журн. 2003. Т.37. №10, с.27-30.
4. А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.: Медицина, 1974. 208 с.
5. А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев и др. Разработка состава и технологии таблеток карведилола, Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37. № 11. с. 29–33.
6. Государственная фармакопея РФ XII выпуск, часть 1. 2007.

## Приложение 1

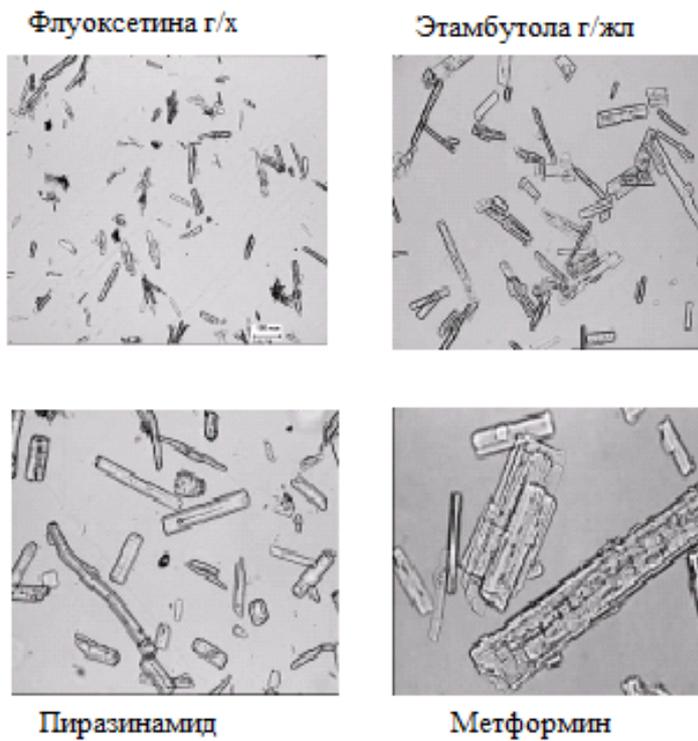


*Рис. 1. Форма частиц субстанций I группы*

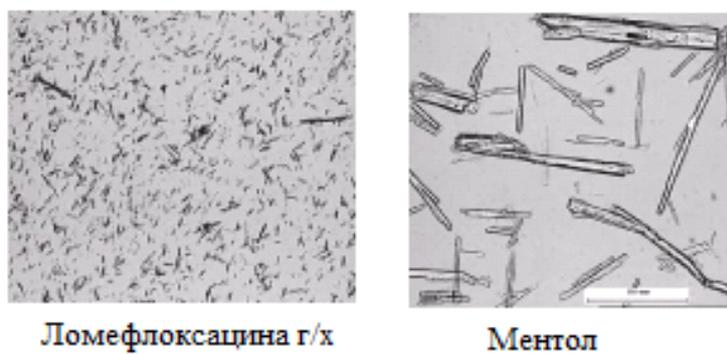
## Приложение 2



*Рис. 2. Форма частиц субстанций II группы*



*Рис. 3. Форма частиц субстанций III группы*



*Рис. 4. Форма частиц субстанций IV группы*

## Приложение 4

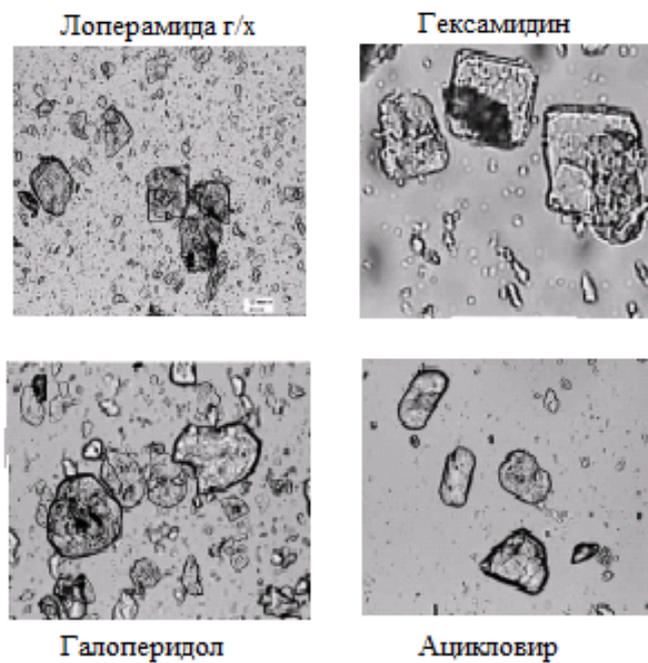


Рис. 5. Форма частиц субстанций V группы

## Приложение 5

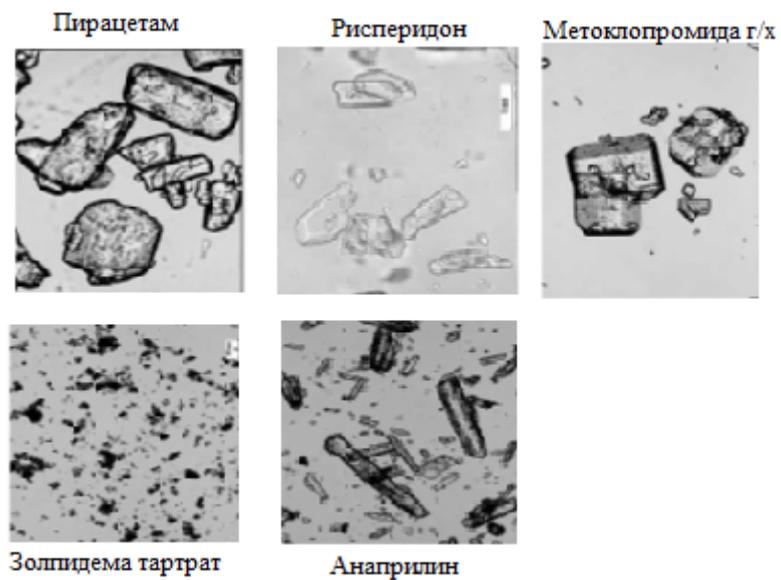


Рис. 6. Форма частиц субстанций VI группы

## Приложение 6

№	Название субстанция	Растворители		
		Нерастворимый	Умереннорастворимый	Малорастворимый
1	Фенозепам	вода	спирт	
2	Диклофенак натрия		вода	ацетон
3	Диазолин	вода, спирт	хлороформ	
4	Синтомицин	вода		спирт
5	Натрия левотироксин			вода
6	гидрохлортиазид	вода	спирт	
7	Метформина гидрохлорид	ацетон	спирт	
8	Пиразинамид			спирт
9	Метопролоол сукцинат	ацетон	эфир	
10	Ментол			вода
11	Ацикловир	вода, спирт		
12	Лоперамид		вода	
13	Аминалон			спирт
14	Фенозипам	вода, спирт		

## Приложение 7

Таблица 1

*Размеры частиц и технологические характеристики субстанций I группы  
(частицы округлой формы)*

№	Наименование субстанции	Фракционный состав, мкм	Прессуемость, кгс	Сыпучесть, г/с	Объемная плотность до и после уплотнения	Коэф. уплотнения
Порошки с размером частиц менее 100 мкм						
1	Винпоцетин	До 10 35 % 10–50 50 % 50–100 9 % 100–250 4,8 % 250–355 0,2%	3,2±0,4	3,3±0,8	0,643 0,765	1,190
2	Пироксикам	До 10 28 % 10–50 68 % 50–100 3,49 % 100–250 0,51 %	3,0±0,3	2,1±0,6	0,507	1,410 0,714
3	Диазолин	До 10 23,4 % 10–50 69,7 % 50–100 6,7 %	4,0±0,2	0,8±0,1	0,298 0,401	1,350
4	Диклофенак натрия	До 10 35 % 10–50 58,1 % 50–100 5,0 % 100–250 1,8 % 250–500 0,1 %	5,0±0,2	1,2±0,1	0,590	1,220 0,720
Порошки с размером частиц более 100 мкм						
5	Ранитидина г/х	До 125 6 % 125–180 9 % 180–250 27,4 % 250–500 60 %	2,50±0,3	9,0±0,4	0,681	1,120 0,760
6	Карбамазепин	До 90 17,0 % 90–125 38,7 % 250–500 44,5 %	1,80±0,1	9,0±0,3	0,621 0,769	1,23
7	Феназипам	До 90 37,0 % 90–125 17,0 % 250–500 46,0 %	2,80±0,1	8,0±0,2	0,670 0,757	1,18

Таблица 2

Размеры частиц и технологические характеристики субстанций II группы  
(частицы плоской пластинчатой формы)

№	Наименование субстанции	Фракционный состав, мкм	Прессуемость, кгс	Сыпучесть, г/с	Объемная плотность до и после уплотнения	Коэф. уплотнения
Порошки с размером частиц менее 100 мкм						
1	Индапамид (присутствуют палочки)	До 50 85 % 50–100 15 %	1,8±0,5	0,9±0,2	0,381	1,44 0,549
2	Натрия левотироксин	До 50 92 % 50–100 8 %	Не прессуется	Не сыпется	0,352	1,32 0,467
3	Эналаприла малеат (есть палочки и призмы)	До 50 94,3 % 50–100 6,7 %	4,2±0,8	2,0±0,3	0,420 0,520	1,310
4	Верапамила г/х	До 10 86 % 10–150 14 % 50–100 5,0 % 100–250 1,8 % 250–500 0,1 %	Не прессуется	Не сыпется	0,369 0,465	1,26
Порошки с размером частиц более 100 мкм						
5	Синтомицин	До 90 27,8 % 90–250 44 % 250–350 28 %	1,4±0,4	4,5±0,1	0,583 0,644	1,34
6	Гидрохлортиазид	До 90 6 % 90–125 69 % 125–250 22 % 250–355 3 %	1,5±0,1	3,0±0,1	0,558 0,794	1,23

## Приложение 9

Таблица 3

*Размеры частиц и технологические характеристики субстанций III группы  
(частицы плоской пластинчатой формы)*

№	Наименование субстанции	Фракционный состав, мкм	Прессуемость, кгс	Сыпучесть, г/с	Объемная плотность до и после уплотнения	Коэф. уплотнения
Порошки с размером частиц менее 100 мкм						
1	Карведилол	До 50 87 % 50–100 13 %	8,3±0,5	Не сыпется	0,210 0,280	1,33
2	Лоратадин	До 10 84 % 10–50 6 % 50–100 10 %	10,5±0,5	Не сыпется	0,23 0,27	1,17
3	Метформин	До 10 35 % 10–50 98,5 % 50–100 15 %	10,2±0,4	Не сыпется	0,262 0,342	1,31
Порошки с размером частиц более 100 мкм						
4	Пиразинамид	До 125 20 % 125–180 63 % 500–700 2 %	5,0±0,1	Не сыпется	0,458 0,614	1,34
5	Этамбутола г/жл	До 90 20 % 90–180 31 % 180–250 9,3 % 250–355 39,7 %	2,6±0,2	Не сыпется	0,377 0,468	1,24
6	Изониазид	До 125 20 % 125–180 47 % 180–250 7 % 250–355 26 %	5,3±0,1	Не сыпется	0,434 0,564	1,30

## Приложение 10

Таблица 4

*Размеры частиц и технологические характеристики субстанций IV группы  
(частицы плоской пластинчатой формы)*

№	Наименование субстанции	Фракционный состав, мкм	Прессуемость, кгс	Сыпучесть, г/с	Объемная плотность до и после уплотнения	Коэф. уплотнения
Порошки с размером частиц менее 100 мкм						
1	Ломефлоксацин г/х	До 10 5 % 10–50 93 % 50–100 2 %	3±0,7	Не сыпется	0,212 0,321	1,51
2	Аминазин	До 10 17,4 % 10 – 50 93 % 50–100 5,8 %	4,5±0,2	Не сыпется	0,231 0,317	1,37
Порошки с размером частиц более 100 мкм						
3	Ментол	До 90 15,7 % 90–180 23,0 % 180–250 17,4 % 250–355 43,9 %	3,4±0,1	Не сыпется	0,213 0,350	1,64

Приложение 11

Таблица 5

*Размеры частиц и технологические характеристики субстанций V группы  
(частицы плоской пластинчатой формы)*

№	Наименование субстанции	Фракционный состав, мкм	Прессуемость, кгс	Сыпучесть, г/с	Объемная плотность до и после уплотнения	Коэф. уплотнения
Порошки с размером частиц менее 100 мкм						
1	Ацикловир	10–50 94,7 % 50–100 4,9 %	2,5±0,1	1,41±0,1	0,463 0,676	1,46
2	Лоперамид	До 10 95 % 10–50 5 % единичные до 150	1,5±0,5	1,20±0,1	0,281 0,347	1,23
Порошки с размером частиц более 100 мкм						
3	Галоперидол (присутствуют палочки, призмы и их фрагменты)	До 90 17,3 % 90–250 64,9 % 250–500 17,8 %	5,0±0,3	3,2±0,3	0,690 0,830	1,20
4	Глибенкламид (присутствуют палочки)	До 90 43,6 % 90–125 48,0 % 250–500 17,8 %	3,6±0,3	2,2±0,1	0,532 0,714	1,34
5	Аминалон	До 90 27,9 % 90–250 57,7 % 250–355 14,4 %	Не прессуется	1,6±0,2	0,387 0,538	1,39
6	Гексамидин	До 90 19,0 % 90–250 72,0 % 250–355 9,0 %	Не прессуется	2,7±0,2	0,500 0,641	1,28

Учебное издание

# МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТИЦ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЯХ

Методические указания к выполнению лабораторной работы  
по курсу «Технология готовых лекарственных форм»  
для студентов 4 курса ИПР дневной формы обучения

*Составители*

АСТАШКИНА Анна Павловна  
ПЛОТНИКОВ Евгений Владимирович  
ГИНДУЛЛИНА Татьяна Михайловна

**Издано в авторской редакции**

Компьютерная верстка *Д.В. Сотникова*

Подписано к печати 12.10.2015. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».  
Печать XEROX. Усл. печ. л. 1,57. Уч.-изд. л. 1,42.  
Заказ 407-15. Тираж 100 экз.



Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
Система менеджмента качества  
Издательства Томского политехнического университета  
Сертифицирована в соответствии с требованиями ISO 9001:2008



**ИЗДАТЕЛЬСТВО**  **ТПУ**, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30  
Тел./факс: 8(3822)56-35-35, [www.tpu.ru](http://www.tpu.ru)