

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра фармацевтической технологии с курсом биотехнологии

ВОПРОСЫ СПИРТОМЕТРИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**Учебно-методическое пособие для студентов,
обучающихся по специальности 060301 - Фармация**

**Уфа
2014**

УДК 615.014
ББК 52.82
О 75

Рецензенты:

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета *А. В. Симонян*
Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л.Хетагурова» Ю. А. Морозов

Вопросы спиртометрии в фармацевтической технологии: уч.-метод. пос. для студентов, обучающихся по специальности 060301 – Фармация / Сост.: Ю. В. Шикова, В. А. Лиходед, А. В. Браженко, З. Р. Нова, Ф. Х. Кильдияров, В. В. Петрова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014.- 73с.

Учебно-методическое пособие «Вопросы спиртометрии в фармацевтической технологии» подготовлено в соответствии с типовой программой по дисциплине «Фармацевтическая технология» (М., 2002г), на основании рабочей программы (2010г.), действующего учебного плана (2000г) и в соответствии с требованиями ФГОС ВПО по специальности 060301-Фармация (2013г).

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов специальности 060301- Фармация.

Рекомендовано в печать по решению Координационного научно-методического совета и утверждено решением Редакционно-издательского совета ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

УДК 615.014
ББК 52.82

© ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
1. Получение и очистка этилового спирта.....	6
2. Спирт как растворитель и экстрагент.....	8
3. Понятия о единицах измерения концентраций спирта.....	10
Определение концентрации этилового спирта в водно-спиртовых растворах и фармацевтических препаратах.....	11
Определение концентрации спирта по плотности спиртоводного раствора....	11
Определение концентрации спирта по температуре кипения.....	13
Определение концентрации спирта по коэффициенту преломления.....	14
Определение концентрации спирта по величине поверхностного натяжения.....	14
Определение концентрации спирта в жидких, фармацевтических препаратах.....	14
4. Метод дистилляции.....	14
5. Метод газовой хроматографии.....	17
6. Разбавление спирта, определение концентрации абсолютного спирта в водно-спиртовых растворах.....	18
7. Справочные алкоголеметрические таблицы.....	19
8. Расчеты с применением формул разведения и правила «звездочки».....	21
9. Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах, комитета стандартов мер и измерительных приборов.....	23
10. Чистые помещения.....	28
11. Приготовление лекарственных форм, нормы отпуска и правила оформления рецептов с этиловым спиртом в аптеках.....	63
12. Учет спирта.....	65
Литература.....	78
Приложения.....	80

ВВЕДЕНИЕ

Данное руководство содержит информационный материал, обучающие задачи и контролирующие тестовые задания с предлагаемыми вариантами ответов, которые требуют от студентов знаний основных теоретических положений данной темы, умения провести необходимые расчеты.

Приведённые в пособии правильные ответы к контролирующим вопросам позволят студентам самостоятельно проконтролировать и, в случае ошибки, откорректировать свои знания.

Предлагаемое пособие рекомендуется студентам очного и заочного форм обучения для подготовки к курсовому и государственному экзаменам по технологии лекарственных форм.

В результате изучения дисциплины фармацевтической технологии студент должен

знать:

- метрологические требования при работе с физической аппаратурой;
- правила техники безопасности работы в химической лаборатории и с физической аппаратурой;
- технологию лекарственных форм, полученных в условиях фармацевтического производства: растворы в вязких и летучих растворителях,
- технологию изготовления лекарственных средств в условиях аптеки: растворы в вязких и летучих растворителях
- устройство и принципы работы современного лабораторного и производственного оборудования;

уметь:

- определять физические свойства лекарственных веществ;
- выбирать оптимальный метод качественного и количественного анализа вещества, используя соответствующие физические приборы и аппараты;
- теоретически обосновывать химические основы фармакологического эффекта и токсичности;

- собирать простейшие установки для проведения лабораторных исследований; пользоваться физическим, химическим оборудованием, компьютеризированными приборами;

- измерять физико-химические параметры растворов;

- оценивать технические характеристики фармацевтического оборудования и машин;

- проводить расчеты количества лекарственных и вспомогательных веществ для производства: растворов в вязких и летучих растворителях,

- изготавливать лекарственные средства промышленного производства: растворов в вязких и летучих растворителях;

- дозировать по объему жидкие препараты с помощью аптечных бюреток и пипеток, а также каплями;

- обеспечивать необходимые условия хранения лекарственных средств и других фармацевтических товаров в процессе транспортировки;

- оформлять документацию установленного образца по изготовлению, хранению, оформлению и отпуску лекарственных средств;

- соблюдать правила охраны труда и техники безопасности;

владеть:

- методиками измерения значений физических величин;

- навыками практического использования приборов и аппаратуры при физическом анализе веществ;

- методами рефрактометрии;

- навыками работы с химической посудой и простейшими приборами;

- физико-химическими методиками анализа веществ образующих истинные и дисперсные системы;

- методиками анализа физических и химических свойств веществ различной природы;

- простейшими операциями при выполнении качественного и количественного анализа;

- действующей нормативно-правовой документацией.

1. ПОЛУЧЕНИЕ И ОЧИСТКА ЭТИЛОВОГО СПИРТА

Этиловый спирт (*Spiritus aethylicus*, этанол, винный спирт) C_2H_5OH – бесцветная, легко подвижная жидкость со жгучим вкусом и характерным запахом, горит синеватым бездымным пламенем. Впервые этанол был получен в 17 веке при перегонке жидкостей, содержащих спирт, (чаще всего - вина), поэтому его называли *Spiritus vini* – «Дух вина». Формула была установлена в 1807 г.

Спирт этиловый можно отнести к неводным растворителям с определенной условностью, так как используется не абсолютный этанол, а водно-спиртовые растворы различной концентрации.

Характеристике этилового спирта посвящены две статьи ГФ-Х ст.631 и ст.632. В статье 631 дается описание физико-химических свойств, реакций подлинности и чистоты этилового спирта 95%. Эта статья согласована со статьей ГОСТа 5962-67.

Статья 632 содержит рекомендации по приготовлению этилового спирта 90%,70%,40% в весовых единицах и плотность этих концентраций спирта.

Показатели спирта: молекулярный вес 46,07 , температура кипения $78,4^{\circ}C$, температура замерзания – $114,4^{\circ}C$, плотность при $20^{\circ}C$ $0,78927г/см.^3$, диэлектрическая проницаемость 25,7 (способен растворять как полярные, так и неполярные вещества), вязкость 1,17 Мпа·с (при температуре $20^{\circ}C$).

Этиловый спирт во всех соотношениях смешивается с водой очищенной, спиртами, эфиром, глицерином, хлороформом, ацетоном и другими органическими растворителями. Не смешивается с жирными маслами, кроме касторового.

Этиловый спирт может быть получен одним из следующих методов: брожением пищевого сырья (зерна, картофель и др.), а так же отходов сахарного производства – мелассы, гидролизом растительных материалов, гидратацией этилена и др.

Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах приведено в ГФ XI издания (ОФС 42-0039-07).

В медицинской практике используется этиловый спирт, полученный бро-

жением некоторых пищевых продуктов, содержащих крахмал (свеклы, картофеля, пшеницы и др.). Гидролизный спирт и спирт, полученный другими путями для медицинских целей не применяется, это связано с присутствием недопустимых примесей (спирт метиловый и другие соединения).

Основными видами пищевого крахмалосодержащего сырья для получения этилового спирта является картофель и зерновые культуры. Пищевое сырье вначале очищают от пыли, грязи и механических примесей, оболочку толстокожурного зерна разрушают на вальцах, жерновах и других приспособлениях, после чего очищенный материал разваривают острым паром под давлением в течение 45-110 минут (в зависимости от вида сырья), при этом к сырью добавляют воду (2,5-2,7 л/кг зерна, 0,25-0,5 л/кг картофеля). После разваривания массу выпускают через выдувное отверстие разваривающего аппарата; при этом происходит перепад давления от 4-5 атм. до 0,2-0,5 атм., вследствие чего оболочки клеток разрываются и сырье превращается в однородную массу, поступающую в заторный чан. В этот же чан засахаривания крахмала вводят ферментативный препарат – солод, который получают из пророщенного в особых условиях зерна (ячменя, ржи, проса). После добавления солода массу выдерживают 10-15 минут при 61°С для стерилизации, а так же для растворения и засахаривания крахмала. По окончании засахаривания массу охлаждают до 30°С, после чего в нее вводят дрожжи. Полученную массу охлаждают до 22-26°С (трехсуточное брожение) и перекачивают в бродильные чаны.

Кроме этилового спирта при брожении образуются: глицерин, янтарная кислота, метиловый спирт, сивушные масла, сложные эфиры и др. Содержание этилового спирта в зрелой бражке 8-10%. Бражка поступает в брагоперегонный аппарат, из которого отгоняют этиловый спирт и летучие компоненты. В числе летучих примесей обнаружено более 70 различных веществ: спирты, альдегиды, эфиры, кислоты и др. В последние годы выделяют группу азотистых и сернистых соединений. Происхождение и характер примесей зависят от вида и качества сырья, технологических режимов его переработки, типа применяемого оборудования. Например, уксусноэтиловый эфир, уксусный альдегид, н-

пропиловый, изобутиловый, изоамиловый спирты характерны для брожения всех видов сырья.

Крепость получаемого при перегонке спирта – сырца 88%. Общее содержание всех примесей в спирте – сырце достигает 0,3-0,4%. Эти примеси ухудшают вкусовые качества спирта, придают ему неприятный вкус и, главное, вредны для человека.

Из спирта – сырца очисткой и многократной перегонкой его, называемой ректификацией, получают спирт – ректификат (95,5%) и ректификат высшей очистки (96,6%). При этом содержание примесей уменьшается примерно в 300 раз. Ректификация производится в специальных аппаратах – ректификационных колонках, работающих по принципу противотока. Суть ректификации заключается в том, что с первыми погонями удаляются головные, т.е. легко кипящие примеси (кислоты, эфиры и альдегиды). После этого часть конденсата отводят обратно в аппарат, причем таким образом, чтобы стекающий конденсат (флегма) находилась в контакте с парами спирта, способствуя тем самым их укреплению. Что касается сивушных масел, то они как кипящие при более высокой температуре, чем этиловый спирт, остаются в хвостовых примесях.

2. СПИРТ КАК РАСТВОРИТЕЛЬ И ЭКСТРАГЕНТ

1. Спирт является хорошим растворителем многих алкалоидов, гликозидов, эфирных масел, смол и других веществ, которые в воде растворяются в незначительных количествах.

2. Спирт значительно труднее, чем вода, проникает через стенки клеток. Отнимая воду у белков и слизистых веществ, спирт может превращать их в осадки, закупоривающие поры клеток и, таким образом, ухудшает диффузию. Чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток.

3. Чем крепче спирт, тем менее возможны гидролитические процессы. Спирт инактивирует ферменты.

4. Спирт является бактерицидной средой. В извлечениях, содержащих не менее 20% спирта, не развиваются ни микроорганизмы, ни плесени.

5. Спирт фармакологически индифферентен.

6. Спирт влияет на все ткани организма (в первую очередь – на нервные клетки), обладает наркотическим действием. Смертельная доза 96% спирта этилового – около 200-300 мл. И.М. Сеченов начал первым изучать влияние алкоголя на кровь и установил, что он понижает количество кислорода в крови. Кроме того, он установил, что этиловый спирт усиливает процессы возбуждения и парализует процессы торможения. Пары этанола вредны для человека. Принятый внутрь этанол концентрируется прежде всего в мозге. Применение этанола ограничивают, используя только тогда, когда он выписан в прописи рецепта (в основном, для наружных целей) как дисперсионная среда и фармакологически активный компонент, обладающий антисептическим и раздражающим действием. Внутрь применяют в составе настоек или экстрактов. Этанол может входить в состав противошоковых жидкостей, иногда его вводят внутривенно при гангрене и абсцессе легкого в виде 20-33% раствора в изотоническом растворе натрия хлорида.

7. Спирт достаточно летуч и спиртовые извлечения легко сгущаются до густых жидкостей и порошкообразных веществ. Для обеспечения сохранности термолабильных веществ выпаривание и сушка проводятся под вакуумом.

8. Спирт огнеопасен, легко воспламеняется при температуре 13⁰С, пределы взрываемости: температура 11-41⁰С, концентрация 3,6-19% (по объему), поэтому при работе с ним должны соблюдаться установленные требования противопожарной безопасности. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны – 1000 мг/м³.

9. Спирт является лимитированным продуктом, отпускаемым фармацевтическим производством в установленном порядке, однако по стоимости – это вполне доступный экстрагент.

3. ПОНЯТИЯ О ЕДИНИЦАХ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ СПИРТА

Алкоголеметрия представляет собой совокупность определения концентрации, разведения, укрепления и учёта этилового спирта, широко применяемого в фармацевтической технологии.

Концентрацией (крепостью) спирта называется содержание безводного (абсолютного) спирта в водно-спиртовом растворе. Концентрация спирта выражается в объемных процентах и весовых процентах (или процентах по массе).

Концентрация в процентах по объему показывает количество безводного спирта в миллилитрах в 100 мл спиртоводного раствора при температуре 20°C (в СНГ в настоящее время считается стандартной или нормальной температурой).

Концентрация в процентах по массе обозначает количество безводного спирта в граммах, содержащееся в 100 г спиртоводного раствора. Объемные и весовые проценты спирта находятся в определённой зависимости:

$$P = (0,78927 / \rho) \times g, \text{ где}$$

P – процент по массе;

0,78927 – плотность безводного спирта в г/мл при 20°C;

ρ – плотность спиртового раствора в г/мл при 20°C;

g – процент по объему.

Примечание: процент по массе и процент по объему совпадают лишь для абсолютного спирта.

В литературе под названием «процент» подразумевается объемный процент спирта.

Если же концентрацию спирта обозначают в весовых процентах, то обычно указывают - % (весовой) или % (по массе).

Определение концентрации этилового спирта в спиртоводных растворах и фармацевтических препаратах

Концентрацию спирта в спиртоводных растворах определяют несколькими способами. Эти способы основаны на определенной зависимости между концентрацией спирта, плотностью, температурой кипения, поверхностным натяжением и показателем рефракции.

Определение концентрации спирта по плотности спиртоводного раствора

Плотность спиртоводного раствора находится между значениями плотностей абсолютного спирта ($\rho_{20} = 0,78927$ г/мл) и воды ($\rho_{20} = 0,99823$ г/мл). Зависимость между концентрацией спирта и его плотностью прямая, но не пропорциональная.

Определять концентрацию спирта по удельному весу нецелесообразно, так как эта величина непостоянна и зависит от места измерения крепости спирта. Плотность раствора от этого фактора не зависит.

Плотность спиртоводного раствора может быть определена с помощью денсиметров (ареометров), пикнометров, весов Мора-Вестфалья.

Денсиметр (ареометр) при температуре 20°C показывает плотность водноспиртового раствора, по которой находят концентрацию этанола, пользуясь алкоholesметрической таблицей 1 ГФ XI издания. Концентрацию этанола по показаниям денсиметра при температуре, отличающейся от 20°C, определяют с помощью таблицы II издательства стандартов с точностью до 0,01.

Разновидностью денсиметров являются спиртомеры. Для определения концентрации спирта могут быть использованы стеклянные и металлические спиртомеры. Используются стеклянные спиртомеры класса 0,1 (цена деления 0,1%) или класса 0,5. Арбитражные определения крепости спиртовых растворов проводят металлическими или стеклянными спиртомерами класса 0,1. Для практических целей пользуются спиртомерами класса 0,5 со встроенным термометром. Комплект состоит из двух или трех спиртомеров (0-60%, 60-100%

или 0-40%, 40-70%, 70-100%). Стекланный спиртомер при температуре 20°C показывает концентрацию этанола в объемных процентах. Но в условиях крупных фармацевтических производств крепость спирта чаще необходимо измерять при температуре, отличающейся от 20°C. В этих случаях определение проводят при фактической температуре, а полученные значения стекланный спиртомера при температуре определения приводят к 20°C с помощью таблицы III (таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах. Издательство стандартов, 1979г.)

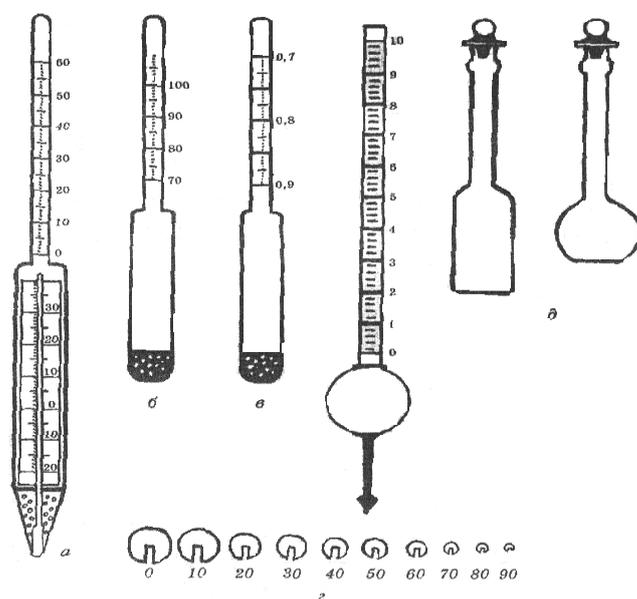


Рис. 1. Приборы для определения концентрации этанола:

а) – стекланный спиртомер со встроенным термометром; б) стекланный спиртомер; в) денсиметр (ареометр); г) металлический спиртомер с гирями; д) пикнометры

Более точно (с точностью 0,1%) концентрацию спирта определяют с помощью металлического спиртомера, представляющего собой полый шар с припаянной шкалой сверху и коническим стержнем для навешивания гирь снизу. На шкале нанесены деления от 0 до 10, каждое из которых разделено на 5. Под нулевым делением шкалы нанесено деление 100. К спиртомеру прилагаются 10 гирек в форме шарового сегмента с прорезью с номерами 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90. Самая большая гирька имеет нулевой номер, самая легкая – но-

мер 90. Показания металлического спиртомера являются условными и складываются из показания гирьки и шкалы. При погружении спиртомера без гирьки к показаниям шкалы прибавляют 100. Концентрацию этанола по показаниям металлического спиртомера определяют с помощью таблицы IV издательства стандартов.

С помощью *пикнометра* (ГФ-ХІ, выпуск 1 стр.24) можно определить плотность водно-спиртового раствора по формуле:

$$P_{20} = ((m_2 - m) \times 0,99703 / m_1 - m) + 0,0012, \text{ где}$$

m – масса пустого пикнометра в граммах; m_2 – масса спиртоводного раствора с пикнометром в граммах;

m_1 - масса дистиллированной воды с пикнометром в граммах;

0,99703 – значение плотностей воды при 20°C (в г/см³ с учетом плотности воздуха); 0,0012 – плотность воздуха при 20°C и барометрическом давлении 760 мм.рт.ст.

Точность определения 0,001.

С применением *весов Мора-Вестфалья*, основанных на законе Архимеда.

Определение концентрации спирта по температуре кипения

Метод разработан во ВНИИФ. (ГФ-Х, стр.814). Температура кипения абсолютного спирта при давлении 760 мм.рт.ст. равна 78,4°C. Температура кипения воды при тех же условиях - 100°C, температура кипения водно-спиртовых растворов находится в пределах этих температур. Однако, между концентрацией и температурой кипения нет пропорциональной зависимости. При определении концентрации спирта в спиртоводных растворах учитывают атмосферное давление (т.к. изменение его на 1мм.рт.ст. изменяет температуру кипения раствора на 0,4°C). Расчеты ведут по ГФ-Х, стр.814-815.

Определение концентрации спирта рефрактометрически по коэффициенту преломления (рефракции)

Пропорциональная зависимость между концентрацией спирта и показателем преломления сохраняется только до 80% спирта. Определение концентрации этим способом выше 80% недостаточно точно.

η_{20} для абсолютного спирта – 1,3624 г/мл, η_{20} для воды – 1,3330 г/мл.

Определение концентрации спирта по величине поверхностного натяжения (σ)

Значение поверхностных натяжений для водно-спиртовых растворов находится между указанными значениями.

Очень точное определение поверхностного натяжения спиртоводных растворов сложны, поэтому определение концентрации этим способом проводят не часто.

σ абсолютного спирта – 22,75 дн/см², σ воды 72,53 дн/см²

Определение концентрации спирта в фармацевтических препаратах (ОФС 42-0039-07)

Спирт этиловый в жидких фармацевтических препаратах, в зависимости от состава и физико-химических свойств, присутствующих в препарате компонентов, может быть определен одним из методов - дистилляцией или газовой хроматографией. Метод количественного определения спирта должен быть указан в частной фармакопейной статье.

4. МЕТОД ДИСТИЛЛЯЦИИ

Данный метод заключается в отгонке спирта этилового от растворенных в нем веществ.

В круглодонную колбу (1), вместимостью 200-250 мл, вносят точно отмеренное количество препарата (рис.2). При содержании спирта в препарате до

20% для определения берут 75 мл препарата, при содержании от 20 до 50% - 50 мл, при содержании от 50% и выше - 25 мл; перед перегонкой препарат разбавляют водой до 75 мл.

Колбу присоединяют через каплеотбойник (2) к вертикально расположенному шариковому холодильнику с отводной трубкой (3), направляющей дистиллят в приемник - мерную колбу вместимостью 50 мл (4), помещенный в стакан с водой (5).

Нагревают перегонную колбу с помощью электроплитки с сеткой. Для равномерного кипения в колбу с раствором препарата помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Если раствор препарата при перегонке сильно пенится, то прибавляют 2-3 мл концентрированных фосфорной или серной кислот, кальция хлорид, парафин, воск (2-3 г).

Собирают около 48 мл отгона, охлаждают его до температуры 20°C, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Отгон может быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют плотность отгона пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят содержание спирта в процентах объемных.

Содержание спирта в препарате в процентах объемных (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \times a}{b}, \text{ где}$$

50 - объем отгона, в миллилитрах;

a - содержание спирта в отгоне, в процентах объемных;

b - объем испытуемого препарата, взятый для перегонки, в миллилитрах.

Если препарат содержит летучие вещества - эфирные масла, хлороформ, этиловый эфир, камфору, летучие кислоты или основания, свободный йод и т.д., его предварительно обрабатывают.

При содержании в препарате эфирных масел, хлороформа, этилового эфира, камфоры к нему добавляют в делительной воронке равные объемы насыщенного раствора натрия хлорида и петролейного эфира. Смесь взбалты-

вают в течение 3 минут. После разделения слоев спиртоводный слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же образом половинным количеством петролейного эфира. Спиртоводный слой сливают в колбу для перегонки, а объединенные эфирные извлечения взбалтывают с половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида, потом присоединяют к жидкости, находящейся в колбе для перегонки.

Если препарат содержит менее 30% спирта, то высаливание проводят не раствором, а 10 г сухого натрия хлорида.

При содержании в препарате летучих кислот их нейтрализуют раствором щелочи, а при содержании летучих оснований - фосфорной или серной кислотами.

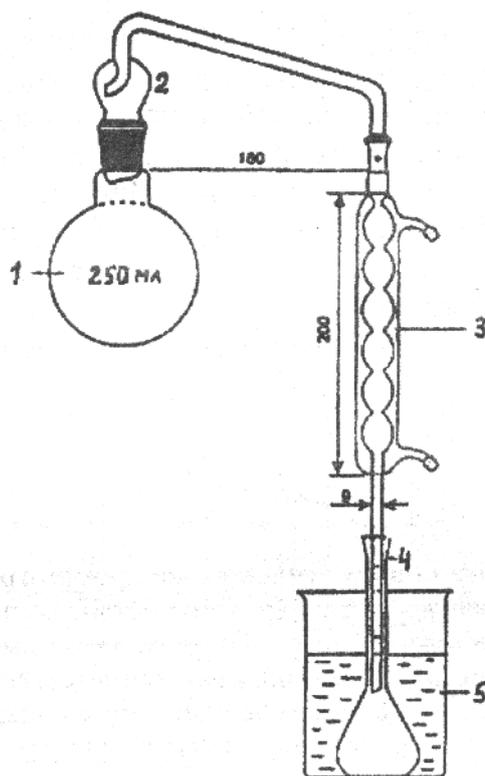


Рис. 2. Прибор для определения содержания спирта этилового.

Препараты, содержащие свободный йод, перед дистилляцией обрабатывают до обесцвечивания цинковой пылью или рассчитанным количеством сухого натрия тиосульфата. Для связывания летучих сернистых соединений к препарату прибавляют несколько капель 10% раствора натрия гидроксида.

5. МЕТОД ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Данный метод основан на сорбционном хроматографическом отделении спирта от растворенных в нем веществ.

Для проведения анализа используют газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором и с хроматографической колонкой размером 150x0,4 см, заполненной полимерным сорбентом Porapak Q с размером частиц 100-120 мкм.

Температура колонки – 150°C; температура испарителя - 170°C; температура детектора – 170°C. Скорость газа-носителя (азот или гелий) - 30 мл/мин.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точно отмеренное количество испытуемого препарата, достаточное для получения раствора, содержащего 4-6% этанола по объему, прибавляют 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5,0 мл спирта этилового 95% (стандартный образец) и 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В испаритель газового хроматографа, выведенного на рабочий режим, вводят последовательно по 1-2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца и регистрируют хроматограммы.

Содержание спирта этилового в препарате в процентах объемных (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S \times S'_{\text{ст}} \times 5,0 \times P}{S_{\text{ст}} \times S' \times V_{\text{пр}}}, \text{ где:}$$

S и S' - площади пика спирта этилового на хроматограммах анализируемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;

S_{cm} и S'_{cm} площади пика пропанола на хроматограммах испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;

V_{np} - объем препарата, взятый для анализа, в миллилитрах;

P - содержание спирта этилового в стандартном образце, в процентах.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы. Система считается пригодной, если:

- разрешение (R) пиков спирта этилового и пропанола не менее 2,0;
- коэффициент асимметрии (T) пика спирта этилового не превышает 1,5;
- относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 2,0%.

6. РАЗБАВЛЕНИЕ СПИРТА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АБСОЛЮТНОГО СПИРТА В ВОДНО-СПИРТОВЫХ РАСТВОРАХ

Спирт смешивается с водой в любых соотношениях с выделением тепла, причем температура спиртоводного раствора повышается, а объем уменьшается. Это явление уменьшение объема (или сжатие) называется контракцией.

Контракция сопровождается более «плотной упаковкой» молекул спирта и воды, что ведет к уменьшению объема спиртоводного раствора по сравнению с арифметической суммой первоначальных объемов спирта и воды. Небольшая контракция наблюдается у 54-55% спирта. Теплота, выделяемая при получении 1 кг спиртоводного раствора, называется теплотой смешения.

Показатель теплоты смешения изменяется с изменением концентрации спирта в растворе. Наибольшее количество тепла выделяется при разбавлении спирта до 36%. Вследствие проявления контракции объем получающегося спиртоводного раствора всегда меньше арифметической суммы взятых объемов спирта и воды. Например, 50 л безводного спирта и 50 л воды дают не 100 л

раствора, а 96,4 л. Контракция равна 3,6 л. Величину контракции можно найти в справочных таблицах. Впервые такие таблицы составил Д.И.Менделеев. В ГФ-Х1, выпуск 1, стр.303-321 - четыре алкогoлетрические таблицы.

Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах, изданные Комитетом стандартов мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР (М.,1972). Кроме того, в этом помогут некоторые формулы и правила разведения растворов. Все расчеты ведутся с соблюдением основного правила в соответствии с обозначением концентрации спирта и его количества. Для этого немаловажно уметь находить соотношение между весовыми и объемными процентами, между весом и объемом спирта.

7. СПРАВОЧНЫЕ АЛКОГОЛЕМЕТРИЧЕСКИЕ ТАБЛИЦЫ

Первая алкогoлетрическая таблица ГФ XI, выпуск 1(приложение №1) является основной таблицей, включающей ряд точных данных. Все данные этой таблицы приведены при температуре 20°C. Таблица располагается на половине страницы, в ней указаны: плотность водно-спиртового раствора, содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе в процентах (по массе), а также количество граммов в 100 мл раствора при 20°C и количество мл безводного спирта в 100 г раствора (при взвешивании в воздухе). Таким образом, пользуясь таблицей ГФ-XI можно по известной плотности вычислить содержание спирта в процентах по массе или по объему и наоборот, по известной крепости водно-спиртового раствора определить плотность при 20°C, а также определить количество в граммах или мл безводного (абсолютного) спирта в растворе.

Примеры решения задач

1. Найти плотность 20% спирта.

Решение по таблице ГФ-XI (стр.304).

Ответ. 20% спирту соответствует плотность 0,9736 г/см³

2. Определить крепость спирта по массе в %, если крепость спирта по объему 70%.

Решение. Пользуясь таблицей, 1 ГФ-ХІ выпуск 1, находим приближенные большие и малые числа к искомому:

70,05 % - 62,44 % (вес.)

69,96 % – 62,36% (вес.)

Разность находим между 70% и наиболее близким значением:

70,00% - 69,96% = 0,04%,

отсюда находим: 0,09 – 0,08

0,04 – X X = 0,04 × 0,08 / 0,09 = 0,035 (округляем до 0,04)

62,36 + 0,04 = 62,4% (вес.)

70,00 % - 62,40 % (вес.)

Ответ. Таким образом, 70% объемных концентраций соответствует 62,4% весовым.

3. Определить количество безводного спирта в литрах в 20 кг 91,5% спирта.

Решение. По таблице 1 ГФ-ХІ (стр.312, графы 3,5) находим:

в 100 кг (91,5% спирта безводного) находится 111,16 л 100% спирта

в 20 кг (91,5% спирта безводного) находится X л 100% спирта.

в 100 кг – 111,16 л

в 20 кг – X X = 22,23 л.

Ответ. В 20 кг 91,5% спирта находится 22,23 л безводного спирта.

Вторая, четвертая и третья таблицы ГФ-ХІ сведения дают при разведении спирта водой в небольших количествах в условиях аптеки или лаборатории. Таблицы содержат приблизительные данные, округленные до целых чисел (без десятичных знаков).

Вторая таблица (стр.315) указывает весовые количества спирта и воды для получения 1 кг спирта крепостью 30,40,50,60,70,80,90 и 92%.

Третья таблица (стр.318) показывает количество воды (в объемных единицах), которые нужно добавить к 100 единицам объемным разводимого спирта, чтобы получить спирт различной крепости (от 30% до 95% с интервалом 5%). Причем общий объем спиртового раствора не указывается.

Четвертая таблица (стр.319) указывает объемные (в мл) количества разводимого спирта и воды, которые надо взять для получения 1 л спирта крепостью от 30% до 90% с интервалом 5%.

8. РАСЧЕТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОРМУЛ РАЗВЕДЕНИЯ И ПРАВИЛА «ЗВЕЗДОЧКИ»

1. С применением формул разведения № 1.

$$X = (v/a) \times p$$

Применяется при разбавлении спирта водой, где:

X – количество спирта крепкого (разводимого); а – крепость в процентах разводимого спирта;

v – крепость в % разведенного спирта; p – количество водно-спиртового раствора желаемой крепости (разведенного).

По формуле можно найти и производить вычисления в объемных или весовых единицах измерения (т.е. количество спирта в гр. и кг. и соответственно – крепость спирта в весовых процентах, либо количество спирта в мл, и крепость спирта должна измеряться в объемных %).

При расчетах в объемных процентах должно учитываться протекающее при этом явлении контракции.

Пример: Необходимо приготовить 1000 мл 40% спирта из 90%.

Решение: По формуле $X = 40/90 \times 1000 = 444,44$ мл 90% спирта

В ГФ-ХІ изд.стр.319 имеется 4 таблица, по которой находим, что для получения спирта 40% - 1000мл из 90% надо взять:

спирта 90% - 444 мл.

воды – 581 мл / 1025

1025 – 1000 мл

Контракция = 25 мл.

Проще вычислить нужные количества спирта и воды в весовых единицах

измерения в том случае, если нет необходимости в получении точного объемного количества водно-спиртового раствора. При расчете весовых количеств спирта и воды, объемные проценты спирта переводят в весовые, пользуясь первой таблицей ГФ-ХІ.

2. С применением формулы разведения № 2.

$$X = (v - c / a - c) \times p$$

Применяется при наличии крепкого и слабого спирта для получения спирта средней концентрации, где:

X – количество крепкого спирта (разводимого);

v – крепость (%) желаемой концентрации;

c – крепость (%) слабого спирта (разбавленного);

p – количество водно-спиртового раствора желаемой концентрации.

Пример: Вычислить, в каком количестве надо взять 90% и 10% спирта, чтобы приготовить 44% в количестве 100 кг.

Решение: Переводим объемные проценты в весовые по таблице ГФ-ХІ.

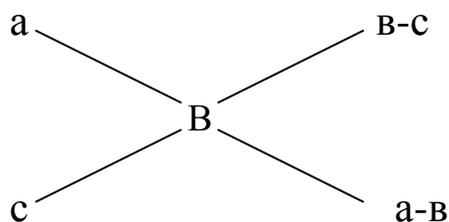
$$90\% = 85,66\% \text{ (вес.)} \quad 10\% = 8,01\% \text{ (вес.)} \quad 44\% = 36,89\% \text{ (вес.)}$$

$$X = (36,89 - 8,01 / 85,66 - 8,01) \times 100 = 37,19 \text{ (90\% спирта).}$$

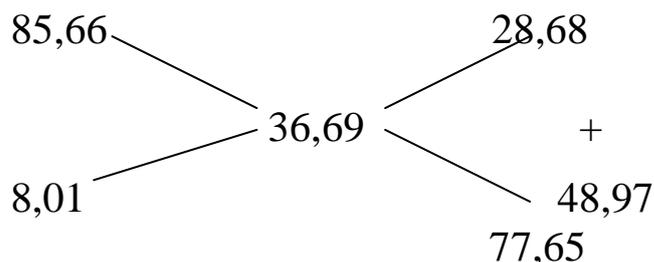
$$100 \text{ кг} - 37,192 \text{ кг} = 62,808 \text{ кг (10\% спирта)}$$

Ответ. Таким образом, для получения 100 кг 44% спирта надо 37,19кг 90% и 62,81 кг 10% спирта.

3. С применением правила «звездочки».



Если взять $(b - c)$ частей крепкого (b %) спирта и $(a - b)$ частей слабого (a %) спирта, то получится $(b - c) + (a - b)$ частей спирта крепостью a %



Для получения 77,65 весовых частей 44% спирта надо взять 28,68 весовых частей крепкого спирта (90%) и 48,97 вес. частей слабого (10%) спирта.

Расчеты:

$$77,65 - 28,68$$

$$100 - X \quad X = 28,68 \times 100 / 77,65 = 36,93 \text{ кг крепкого спирта } 90\%$$

$$77,65 - 48,97$$

$$100 - X \quad X = 48,97 \times 100 / 77,65 = 63,06 \text{ кг слабого спирта } 10\%$$

9. ТАБЛИЦЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭТИЛОВОГО СПИРТА В ВОДНО-СПИРТОВЫХ РАСТВОРАХ КОМИТЕТА СТАНДАРТОВ МЕР И ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ ПРИБОРОВ (при Совете Министров СССР (М.,1972))

В практической работе определение крепости спирта и его разведение приходится проводить при различной температуре (выше или ниже 20°C).

Содержание этанола в водноспиртовых растворах определяют стеклянными и металлическими спиртомерами, а также по плотности, используя алкогелеметрическую таблицу №1 ГФ X1 издания (при температуре 20°C) и «Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах».

Стеклянный спиртомер при температуре 20°C показывает концентрацию этанола в объемных процентах. Если показания снимаются при другой температуре, концентрацию находят с помощью таблицы №3. Концентрация этанола

стеклянными спиртомерами класса 0,5 определяется с точностью 0,5%. Комплект состоит из двух или трех спиртомеров (0-60%, 60-100% или 0-40%, 40-70%, 70-100%).

Имеются специальные таблицы, при помощи которых измерения, сделанные при любой температуре, приводятся к измерениям при нормальной температуре (+20°C).

В руководстве «Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах комитета стандартов мер и измерительных приборов» имеется часть – «Указания к пользованию таблицами» (стр.3-12) и шесть таблиц, из которых одна таблица (№4) предназначена для определения крепости спирта металлическим спиртомером, а остальные пять – для расчетов при определении крепости спирта стеклянным спиртомером.

Таблица первая. «Плотность водно-спиртового раствора и зависимости от температуры и относительного содержания спирта по массе» (стр. 13-48).

Пользуясь первой таблицей, по известной крепости спирта, выраженной в процентах по массе (вес. %) можно определить плотность водно-спиртового раствора при любой температуре в интервале от + 40°C до -25°C.

Построение таблицы: в крайних графах указана температура в градусах по Цельсию, в верхней горизонтальной графе – содержание спирта в % по массе (вес. %) от 100% до 0% с интервалом 1% спирта. На пересечении горизонтальной и вертикальной линии приводятся соответствующие значения плотности.

Таблица вторая. Построение аналогичное таблице № 1 (различие в обозначении концентрации - % по объему) (стр.49 – 84).

Если концентрация спирта в % определена при температуре, отличающейся от 20°C, то сначала надо воспользоваться таблицей №3.

Пользуясь таблицей №2 по известной крепости спирта, выраженной в объемных процентах при 20°C, можно определить плотность водно-спиртового раствора при любой температуре в интервале от +40°C до -25°C.

Таблица третья. «Относительное содержание спирта (по объему) в зави-

симости от показания стеклянного спиртомера и температуры раствора».

Пользуясь таблицей №3, крепость водно-спиртового раствора, измеренную стеклянным спиртомером в процентах по объему при любой температуре в интервале +40°C до -25°C, можно привести к крепости в % по объему при нормальной температуре (20°C).

Построение таблицы: в крайних графах указана температура (в градусах по Цельсию), в верхней горизонтальной графе – показания стеклянного спиртомера в объемных % от 105% до 0,5% с интервалом 0,5%. На пересечении горизонтальной и вертикальной граф приводятся соответствующие значения крепости спирта при 20°C в объемных %.

Пример: Крепость спирта, измеренная стеклянным спиртомером при температуре +2°C оказалось равной 92%. Определить крепость спирта при 20°C.

Решение: по таблице №3 (на стр. 98) в графах +2°C и 92% находим цифру 96,01%. Таким образом, 92% при +2°C = 96,01% при 20°C.

Пример: Стеклянный спиртомер при +18°C дает показание 94,4%. Определить крепость спирта при 20°C.

Решение: По таблице №3 (на стр.95) находим при +18°C такие значения:

94,5% 94,93%

94,4% 94,83%

$$\frac{94,0}{0,5} \quad - \quad \frac{94,44}{0,49}$$

Разность между искомым значением 94,4% и наиболее близким к нему 94,5% равна 0,10 (94,50 – 94,4 = 0,10).

Расчеты: 0,5 – 0,49

$$0,1 - X \quad X = 0,1 \times 0,49 / 0,5 = 0,1$$

94,93 – 0,10 = 94,83 Так, 94,4% при 18°C равен 94,83% при 20°C.

Таблица четвертая. «Относительное содержание спирта по (объему) в зависимости от показания металлического спиртомера и температуры раствора» (стр.143-322).

Применяется в случаях, аналогичных третьей таблице, но при показаниях,

снятых металлическим спиртомером.

Таблица пятая. «Множители для определения объема спирта при 20°C содержащегося в данном объеме водно-спиртового раствора в зависимости от температуры»(стр.323-366).

Пользуясь пятой таблицей, можно найти множитель, показывающий объемное количество абсолютного спирта (безводного) в 1 литре водно-спиртового раствора при любой температуре в интервале от +40°C до -20°C.

Построение пятой таблицы: в первом и последних графах указана температура водно-спиртового раствора в градусах по Цельсию, в верхней горизонтальной графе указано содержание в процентах по объему при +20°C от 100% до 21% (с интервалом 1%), на пересечении горизонтальной и вертикальной граф приведены множители, показывающие объемные количества абсолютного спирта в 1л водно-спиртового раствора.

В практике работы может встретиться пять вариантов использования пятой таблицы:

1. Объем и крепость спирта измерена при 20°C и в этом случае используется только пятая таблица.

2. Объем измерен при +20°C, а крепость спирта при иной температуре. Следует по третьей таблице привести крепость к измерениям при +20°C, а затем пользоваться пятой таблицей.

Пример: крепость спирта при +6°C равна 55%, объем 10л (измерен при +20°C). Определить количество абсолютного спирта в растворе.

По третьей таблице находим, что 55% при +6% = 60% при 20°C (стр.115).

По пятой таблице на пересечении граф +20°C и 60% находят множитель 0,6000. Умножением на 10 определяют количество литров абсолютного спирта в 10л раствора ($0,6 \times 10 = 6$ л абсолютного спирта).

3. Крепость спирта измерена при 20°C, объем при иной температуре. Используется таблица обычным способом при температуре измерения объема спирта.

4. Объем и крепость спирта измерены при одной и той же температуре,

отличной от нормальной.

По третьей таблице находим крепость спирта, измеренную при +20°C, затем по пятой таблице находим множитель спирта при температуре измерения спирта.

Пример: крепость спирта 91,50%, количество 10л (оба измерения проведены при -5°C). Определить количество абсолютного спирта в растворе.

По третьей таблице находим, что 91,50 % при -5°C равна 97% при +20°C (стр.98), по пятой таблице на пересечении граф -5°C и 97% (стр.326) находим множитель 0,9956. Умножаем на 10, определяем количество литров абсолютного спирта – 9,95 л безводного спирта.

5. Объем водно-спиртового раствора измерен при одной температуре, а крепость спирта при другой температуре, так же нестандартной. По третьей таблице приводим крепость спирта к измерению при 20°C, а по пятой таблице находим множитель, при данной нестандартной температуре.

Пример: количество спирта 100 л (при +10°C), а крепость спирта 84,5% была измерена при -1°C. Определить количество абсолютного спирта.

По третьей таблице находим, что 84,5% при -1°C равен 90% при 20°C (стр.329). Умножением на 100, т.е. находим количество литров абсолютного спирта в растворе ($0,9093 \times 100 = 90$ л абсолютного спирта). В случае необходимости интерполяция при использовании пятой таблицы производится обычным способом.

Таблица шестая. «Объем спирта при 20°C, содержащегося в 1 кг водно-спиртового раствора в зависимости от содержания спирта в растворе (в % по объему при температуре +20°C)».

Пользуясь шестой таблицей, можно определить объемное количество (в литрах) при 20°C абсолютного спирта, содержащегося в 1 кг водно-спиртового раствора.

Построение таблицы: в первом и последнем графах указана крепость водно-спиртового раствора в объемных % при 20°C (в целых числах). Верхняя горизонтальная графа показывает десятые доли объемного процента при +20°C (с

интервалом 0,1%).

Пользуясь шестой таблицей, можно найти множитель, показывающий объемное (в литрах) количество абсолютного спирта в 1 кг водно-спиртового раствора при условиях, что крепость спирта обозначена в объемных процентах при +20°C. Если же крепость спирта измерена при температуре выше или ниже +20°C, пользуясь третьей таблицей, приводят крепость спирта к измерению при +20°C, а затем уже пользуются шестой таблицей.

Пример: Имеется 100кг спирта, крепость которого оказалась равной 93,5% при +10°C. По таблице третьей находим, что 93,5% при +10°C равна 95,7% (стр.95), по шестой таблице (стр.364) находим множитель 1,1850. Умножением на 100, находим количество литров абсолютного спирта в 100 кг водно-спиртового раствора ($1,1850 \times 100 = 118,50$ л абсолютного спирта) – 118,5 л абсолютного спирта.

10. ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ

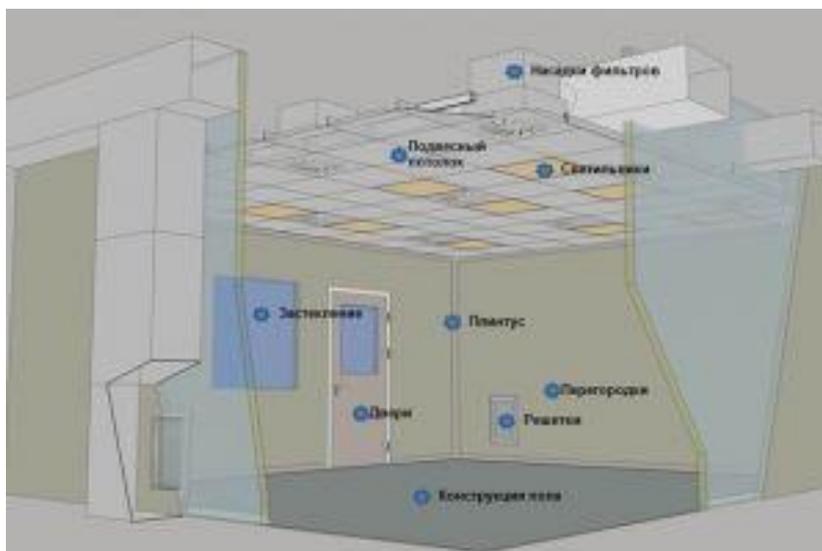
Чистые помещения (или, так называемые, чистые комнаты) основательно вошли в фармацевтическую отрасль, и этому ненужно удивляться, ведь без них невозможно производство не одного лекарственного средства.

Чистое помещение (чистые комнаты или зоны) — это своего рода «помещение-барьер», которое служит препятствием для проникновения всевозможных контаминантов, а в воздухе, такого помещения поддерживается определенное количество частиц в определенном размере на один кубический метр. Такими частицами-контаминантами могут быть микроорганизмы, химические пары, аэрозольные частицы, частицы пыли или грязи.

Следует отметить, что проведения измерений счетной концентрации частиц в воздухе в чистых комнатах недостаточно, поэтому наряду с этим, подлежат периодическому мониторингу и такие параметры как, температура, давление и влажность. Чистые помещения, строятся и используются так, чтобы

свести к минимуму поступление, генерацию и накопление таких частиц внутри помещения.

Зачастую чистое помещение проектируется и строится внутри существующих зданий по принципу «здание в здании».



Для отделки чистых помещений обычно используют сэндвич-панели, и для стен, и для потолка. Сэндвич-панель - это панель, которая состоит из двух металлических листов с двухсторонним полимерным покрытием и наполнителем между листами, чаще всего, из минеральной базальтовой ваты или пенополиуретаном. Сэндвич-панели соединяются между собой особыми замками специального назначения с жесткой фиксацией, а все стыки подлежат герметизации. Стеновые панели крепятся на алюминиевый профиль, который монтируется на выровненный пол с применением фасонных скругляющих элементов, чтобы обеспечивать герметичность конструкций и удобство уборки чистых помещений. Сэндвич-панели хорошо выдерживают регулярную санитарную обработку помещений с применением всевозможных дезинфектантов. В запотолочном пространстве чистого помещения прокладываются инженерные коммуникации, например воздуховоды приточно-вытяжной вентиляции.

Пол чистой комнаты, может быть выполнен из специального сварного антистатического не пористого линолеума, который должен быть стойким к изно-

су и легко поддаваться санитарным манипуляциям. Также полы чистого помещения могут быть наливными без сварных швов, что позволяет проводить эффективную очистку и дезинфекцию, которая необходима для подготовки чистого помещения к производству лекарственных средств (критически принципиально для лекарств, которые производятся в асептических условиях).

Необходимость в чистых помещениях и чистых зонах объясняется тем, что расположение производственного участка в условиях городской среды или промышленной зоны неизбежно приведут к загрязнению лекарственных средств совокупностью контаминантов из окружающей среды, если не выполнять фильтрацию воздуха с использованием высокоэффективных фильтров (HEPA).

Работающий персонал, технологическое оборудование и строительные конструкции генерируют загрязнения. В чистом помещении примерно 70-80% микро загрязнений приходится на человека, 15-20% - на оборудование, 5-10% - на окружающую среду.

Чистота воздуха является критическим условием в производстве лекарственных средств, особенно стерильных лекарственных средств, и средств, производимых в асептических условиях, где нужны чистые помещения и чистые зоны, требуется обеспечения перепадов давления, микробиологической чистоты воздуха, чтобы производимые лекарственные средства не содержали патогенных микроорганизмов.

Для производства стерильных лекарственных средств правила GMP (Надлежащая производственная практика) устанавливают:

- классификацию чистых зон, включая предельно допустимые концентрации частиц в воздухе;
- значения скорости однонаправленного потока воздуха;
- величины перепадов давления между чистыми помещениями с различными классами чистоты;
- требования к контролю чистоты (мониторингу) и испытаниям чистых помещений;

- предельно допустимые концентрации микроорганизмов для разных зон;
- требования к персоналу, помещениям, инженерным системам.

Требования к концентрации частиц в воздухе различают для оснащенного и эксплуатирующего состояния.

В соответствии с действующим руководством по Надлежащей производственной практике:

Оснащенное состояние чистого помещения (at-rest) – состояние, в котором построенное и функционирующее чистое помещение укомплектовано оборудованием, которое полностью установлено, но технологический процесс не выполняется, а материалы, продукт и персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние чистого помещения (operational) – состояние, в котором чистое помещения, функционирует установленным образом, с установленным технологическим оборудованием, с установленной численностью персонала, работающего в соответствии с документацией.

Измерение счетной концентрации частиц в воздушной среде чистых производственных помещений, производится оптическими счетчиками аэрозольных частиц, как в оснащенном, так и в эксплуатируемом состояниях чистых помещений.

Важной характеристикой чистых производственных помещений есть класс чистого помещения.

В таблице №1 представлена классификация чистых производственных зон, согласно требованиям GMP ЕС. Следует отметить, что стандарт GMP не является догмой, поэтому с учетом постоянного накопления нового опыта в сфере обращения лекарственных средств, требования к чистоте воздуха неоднократно менялись, но с 2008 года они неизменны.

**Максимальное допустимое число частиц в 1 м³ воздуха,
при размере частиц, равном или большем**

Зона	Максимальное допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	В оснащённом состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

Зона А - локальная зона для проведения критических операций в асептических условиях, где есть высокий риск для качества продукции. Важным моментом, в таких зонах есть однонаправленный поток воздуха, который обеспечивает в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36 -0,54 м/с.

Зона В - зона, которая окружает зону А и необходима для асептического производства;

Зоны С и D - чистые зоны, которые используются для менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

Безусловно, на требования GMP к классификации чистых помещений, влияние оказал международный стандарт ISO 14664-1. Этот стандарт был принят в 1999 г. и установил единую классификацию чистоты воздуха по частицам для всех областей применений чистых помещений. В странах СНГ он был введен как ГОСТ ИСО 14664-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1 Классификация чистоты воздуха» в 2002 году. В Украине он был введен в 2004 году как ДСТУ ГОСТ ИСО 14664-1:2004.

На данный момент в правилах GMP ЕС, а также гармонизированных правилах GMP действующих в России и Украине к обозначениям зон А, В, С и D используется классификация по стандарту EN ISO 14644-1, который устанавли-

вает классы чистоты, например:

- Класс А по количеству частиц в воздухе размером $\geq 5,0$ мкм соответствует класс 4,8 ИСО, по частицам с размерам $\geq 0,5$ мкм - класс 5 ИСО.
- Зона В в оснащённом состоянии соответствует класс 5 ИСО, а в эксплуатируемом – класс 7 ИСО для обоих значений пороговых частиц.
- Зона С соответствует классу чистоты 7 ИСО и 8 ИСО.
- Зона D в оснащённом состоянии соответствует классу чистоты 8 ИСО, а для эксплуатируемого состояния требования к чистоте воздуха по частицам не регламентируются.

Также следующим критическим фактором, который влияет на чистоту помещения для производства лекарственных средств, есть перепад давления. Он выступает своего рода барьером от различных загрязнений и от проникновения их из одного помещения в другое. Существуют, по крайней мере, три способа защиты от загрязнений:

- защита процесса от окружающей среды;
- защита окружающей среды от процесса;
- одновременная защита процесса и окружающей среды друг от друга.

Эти способы, могут быть реализованы за счет, например перепадов давления между помещениями. Перепады давления между соседними помещениями разных классов чистоты должны быть 10-15 Па.

Если используются изоляторы, то перепад давления в изоляторе, должен быть более высоким по сравнению с обычными чистыми помещениями. При защите окружающей среды от процесса, где ведется работа с вредными веществами, давление должно быть ниже, чем в соседних помещениях. В случае необходимости защиты процесса и окружающей среды друг от друга, нужно предусмотреть чередование помещений с пониженными и повышенными давлениями воздуха.

При выше изложенных требованиях также следует проводить аттестацию (квалификацию) чистых помещений и текущий мониторинг, для подтверждения того, что чистые помещения соответствуют заданным требованиям.

Аттестация чистых помещений

Аттестация чистых помещений и чистых зон (валидации) осуществляется с проведением замеров таких параметров как:

- концентрация аэрозольных частиц в воздушной среде;
- скорость потока воздуха на выходе фильтров, в воздуховодах (с регулировкой приточной и вытяжной установки);
- расход воздуха и кратность воздухообмена;
- визуализация воздушных потоков в чистых помещениях;
- перепад давления в чистых помещениях;
- контроль целостности HEPA/ULPA фильтров методом сканирования поверхности;
- температура в помещениях;
- относительная влажность в помещениях;
- уровень освещенности в помещениях и на рабочих местах.

Аттестация чистых помещений и чистых зон осуществляется целым рядом приборов всемирно признанных производителей, таких как Light House (счетчики частиц), Testo (прочие измерительные приборы). Все приборы должны быть проверены и разрешены к использованию в качестве средств измерения. Инженеры, проводящие замеры должны обладать достаточным опытом и квалификацией для решения даже самых сложных задач.

К примеру аттестация чистых помещений и чистых зон может осуществляться с использованием следующих приборов для проведения замеров:

- Счетчик частиц Light house Solair 3100Rx,
- Измеритель температуры и влажности Testo 625,
- Измеритель освещенности Testo 540,
- Термоанемометр Testo 425,
- Генератор тумана F2010 PLUS,
- Дифференциальный манометр Testo 510.

Чистые зоны, закрепленные к силовым конструкциям чистого помещения.

Автономные чистые зоны, закрепленные к силовым конструкциям чистого помещения.

Автономные чистые зоны, закрепленные к силовым конструкциям чистого помещения, состоят из сплошного набора фильтровентиляционных модулей, забирающих воздух из помещения установки, и имеют класс чистоты воздуха рабочего пространства обыкновенно не ниже 5 (6) ИСО по ГОСТ Р14644-1 - 2000, или А (В) по ГОСТ Р 52249-2004. Чистота внутри рабочего пространства зоны обеспечивается путем вытеснения загрязнений потоком однонаправленного очищенного воздуха (эффект воздушного поршня). По периметру зоны закреплены направляющие элементы, формирующие воздушный поток внутри зоны.



Автономные чистые зоны

Фото с официального сайта компании MFarm (<http://mfarm.ru/>).

Направляющие элементы воздушного потока такой зоны могут быть выполнены из: гибкой съемной пленки, стойкой к воздействию дезинфицирующих растворов и УФ; облучения; ударопрочного стекла.

Мобильные чистые зоны.

Ограждающие конструкции такой чистой зоны одновременно выполняют функцию силового каркаса, на котором установлены фильтровентиляционные модули.

Мобильные чистые зоны могут быть выполнены в вариантах, обеспечивающих следующие классы чистоты:

- не ниже 5 (б) ИСО по ГОСТ Р14644-1-2000, или класс А (В) по ГОСТ Р 52249-2004;

- ниже 6 ИСО по ГОСТ Р14644-1-2000, или класс С (D) по ГОСТ Р 52249-2004.

Зона в варианте исполнения, обеспечивающем класс чистоты не ниже 5 (б) ИСО по ГОСТ Р14644-1 -2000 или класс А (В) по ГОСТ Р 52249-2004, состоит из сплошного набора фильтровентиляционных модулей, забирающих воздух из помещения установки. Чистота внутри рабочего пространства зоны обеспечивается путем вытеснения загрязнений потоком однонаправленного очищенного воздуха.

По периметру фильтровентиляционных модулей закреплены элементы, направляющие воздушный поток, выполненные из ударопрочного стекла или из гибкой пленки, стойкой к воздействию дезинфицирующих веществ и УФ - облучения.

Зона в варианте исполнения, обеспечивающем класс чистоты 6 ИСО и ниже по ГОСТ Р14644-1-2000 или класс С (D) по ГОСТ Р 52249-2004 имеет в своем составе несколько фильтровентиляционных модулей, забирающих воздух из помещения установки. При этом количество фильтровентиляционных блоков определяется исходя из необходимой кратности обмена воздуха внутри зоны, учитывая ее геометрические размеры. Воздух подается внутрь слаботурбулентным потоком, и чистота воздушной среды достигается путем разбавления, снижения концентрации и удаления аэрозольных частиц.

Потолок чистой зоны при таком подходе формируется по растровому принципу, в его ячейки ставятся фильтровентиляционные блоки и светильники.

Остальная площадь закрывается герметизированными панелями. Расстояния между стойками силового каркаса чистой зоны могут быть заполнены либо жестким материалом, либо гибкой съемной пленкой, стойкой к воздействию дезрастворов и УФ - облучения. Чистая зона (в случае использования жестких ограждающих материалов) может иметь необходимое количество дверей для прохода внутрь оператора или провоза какого-либо продукта, с которым работает оператор.

Мобильные чистые зоны могут быть исполнены в конструктивном варианте, предусматривающем дополнительную функцию защиты окружающей среды от воздействия продукта. Такие чистые зоны защиты могут быть выполнены только сплошным набором фильтровентиляционных модулей. Заданная чистота внутри рабочего пространства зоны обеспечивается путем вытеснения загрязнений потоком однонаправленного очищенного воздуха и определяется классом фильтров, установленных в фильтровентиляционных модулях.

Воздухотоки в такой чистой зоне организованы так, что воздух, подаваемый фильтровентиляционными блоками внутрь зоны, напрямую не выбрасывается в помещение, а поступает в каналы для очистки или для удаления через вытяжную систему здания.

Чистые зоны подобного назначения работают по принципам вытяжного шкафа по принципу частичной рециркуляции с выбросом части очищенного воздуха в помещение. Все это исключает попадание загрязненного воздуха из чистой зоны в помещение, где она установлена.

Чистые зоны.

Чистая зона - это определенное пространство, в котором контролируется концентрация взвешенных в воздухе частиц и которое построено и используется так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри зоны, и в котором, по мере необходимости, контролируются другие параметры, например, температура, влажность и давление.

Преимущества чистых зон.

Чистая зона может использоваться как в "чистом", так и в обычном поме-

щении. Компактность чистых зон позволяет размещать их практически в любом помещении. По уровню чистоты воздуха практически соответствуют чистым помещениям, но являются значительно более дешевым решением.

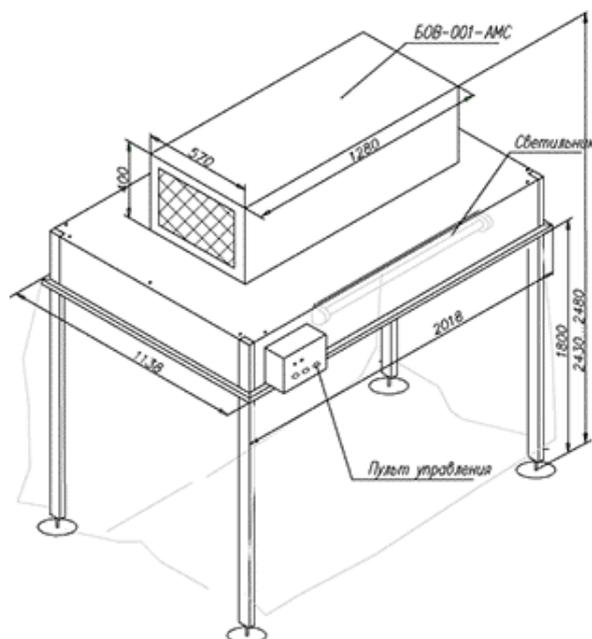
Чистые зоны мобильны - их можно использовать там, где это необходимо в данный момент. Основное назначение чистых зон поддержание в локальном рабочем пространстве заданных параметров воздушной среды защита продукта от воздействия окружающей среды.

Чистые зоны конструктивно могут быть выполнены либо как часть общей вентиляционной системы чистого помещения, либо представлять собой самостоятельные изделия.

Варианты чистых зон.

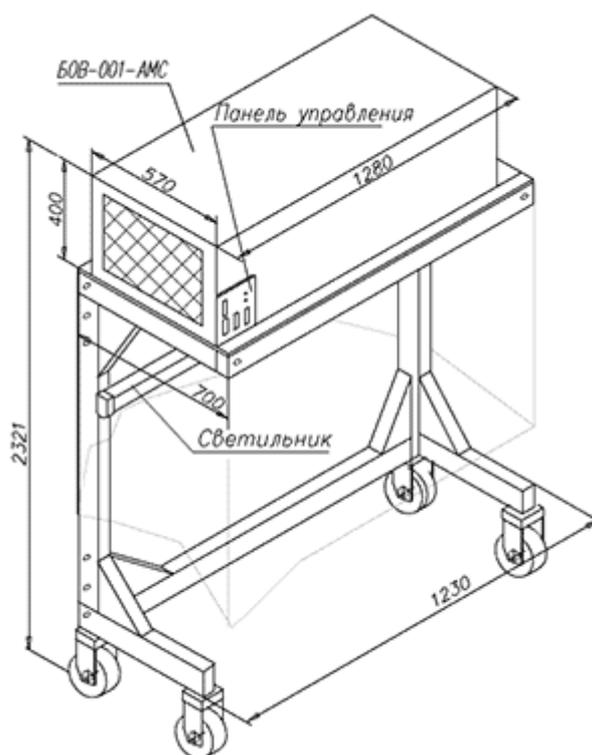
Рисунки с официального сайта компании MFarm (<http://mfarm.ru>)

Чистые зоны – вариант 1.



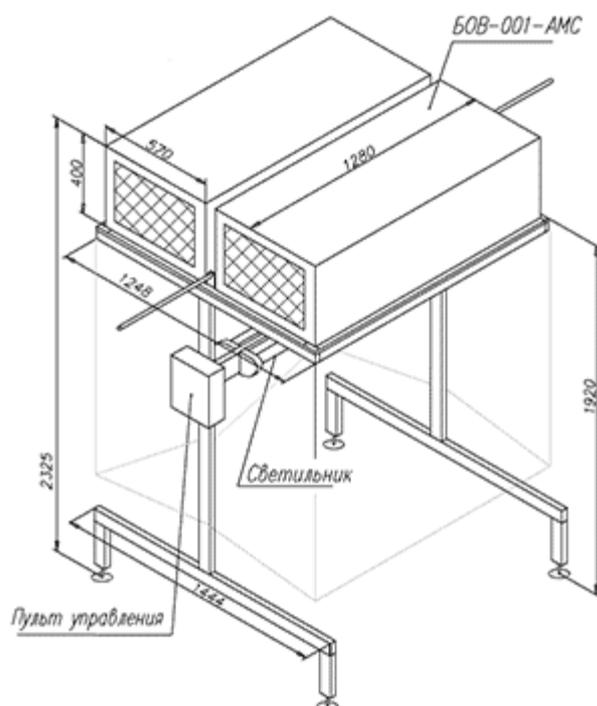
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, H14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 2.



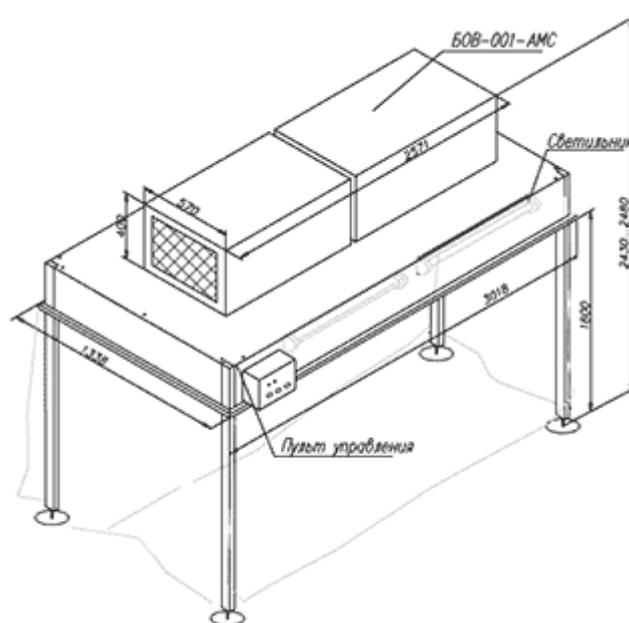
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	А
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, H14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 3.



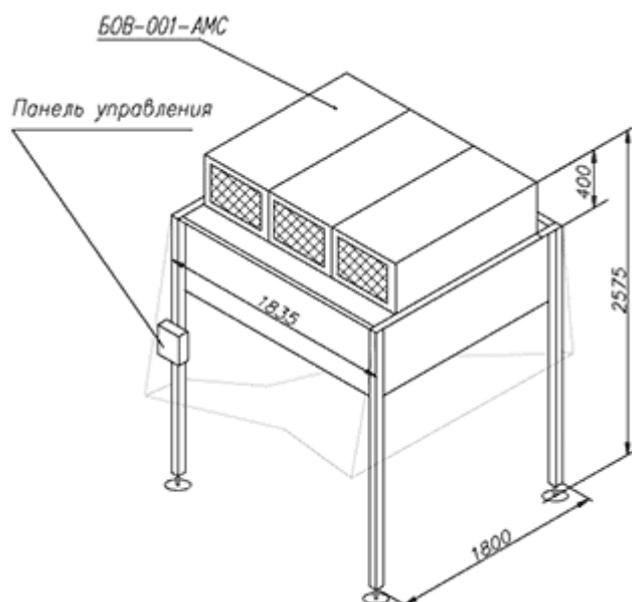
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, H14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 4.



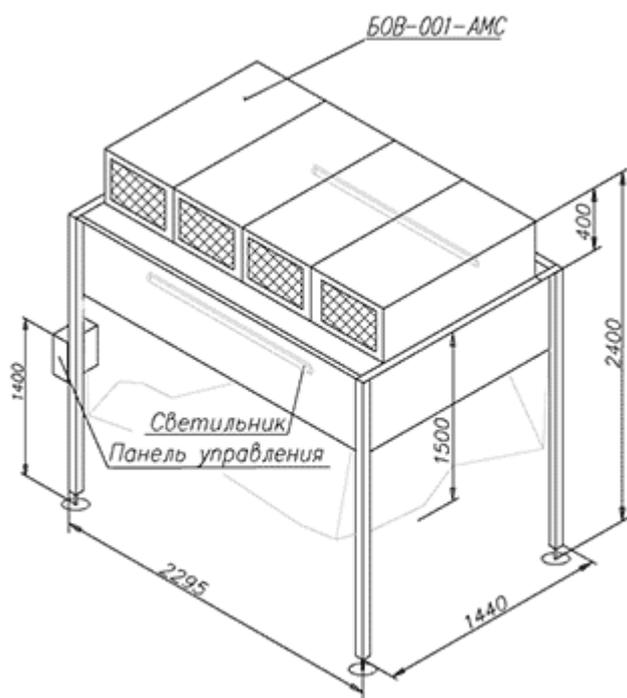
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, Н14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 5.



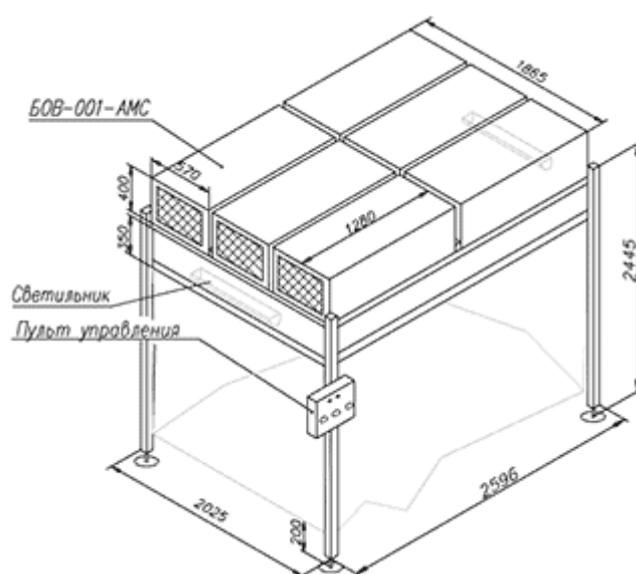
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром HEPA H14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, H14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 6.



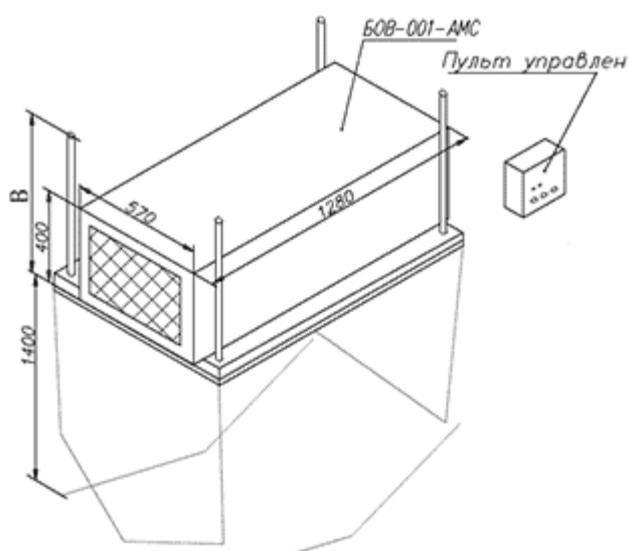
Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, Н14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 7.



Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, Н14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Чистые зоны – вариант 8.



Класс чистоты (ГОСТ ИСО 14644-1-2002)	Класс 5 ИСО
Класс чистоты (ГОСТ Р 52249-2004)	A
Степень очистки фильтром НЕРА Н14 частиц размером 0,3 мкм, и более, (%)	99,997
Масса не более (кг)	70 + вес каркаса
Скорость потока воздуха (м/с)	0,35 ± 0,10
Производительность (м ³ /час)	700
Уровень шума (дБ)	50
Потребляемая мощность, без нагрева (кВт)	0,4
Максимальная мощность электронагревателя на 1 модуль (кВт)	2
Мощность бактерицидного облучателя на 1 модуль (Вт)	8
Электропитание (В)	220
Количество ступеней фильтрации	2
Класс фильтров по ГОСТ Р 51251-99	G4, H14
Характеристика потока воздуха	вертикальный, нисходящий
Способ подачи воздуха	100% рециркуляция из помещения установки комплекса

Системы вентиляции чистых помещений.

Приточная вентиляция чистого помещения.

Система приточной вентиляции чистого помещения обеспечивает подачу в чистое помещение воздуха с заданными параметрами (по температуре, влажности, чистоте, объему).

Приточная система чистого помещения работает, как правило, на базе центрального кондиционера, который готовит воздух по температуре, влажности, содержит одну или две ступени предварительной очистки, систему шумоглушителя. Затем через воздуховоды, заканчивающиеся воздухораспределителями с фильтрами конечной очистки, воздух подается в помещение.

Система приточной вентиляции чистого помещения может состоять из:

- заборного устройства
- блока предварительной очистки воздуха 1-й ступени
- блока нагнетания воздуха (при необходимости – с резервированием)
- блоков регулирования параметров воздуха по температуре и влажности (внутренних и наружных)
 - элементов обвязки внутренних и наружных блоков регулирования параметров воздуха по температуре и влажности
 - блока предварительной очистки воздуха 2-й ступени
 - блоков шумоглушителей
 - блока рекуперации воздуха
 - блока рециркуляции воздуха
 - стандартных и нестандартных элементов воздуховодов
 - крепежных элементов
 - изолирующих и герметизирующих материалов
 - блоков подачи и контроля тестовой аэрозоли
 - фильтромодулей с фильтрами конечной очистки воздуха
 - воздушных обратных клапанов
 - воздушных противопожарных клапанов
 - Вытяжная вентиляция чистого помещения

Система вытяжной вентиляции чистого помещения обеспечивает:

- удаление (при необходимости – с очисткой) воздуха из чистого помещения
- требуемую кратность воздухообмена (совместной работой с системой приточной вентиляции и системой поддержания воздушного баланса)
- в тех помещениях, где это необходимо, система вытяжной вентиляции поддерживает отрицательное давление
- Система вытяжной вентиляции чистого помещения может быть выполнена как в автономном исполнении, так и быть интегрированной с приточной системой в единый комплекс (в т.ч. и с помощью блока рекуперации для уменьшения тепловых потерь).

Система вытяжной вентиляции чистого помещения может состоять из:

- устройств забора воздуха с фильтрами предварительной очистки
- блоков шумоглушителей
- блоков нагнетания воздуха (при необходимости – с резервированием)
- блока фильтров очистки удаляемого воздуха
- стандартных и нестандартных элементов воздуховодов
- крепежных элементов
- изолирующих и герметизирующих материалов
- выпускных устройств для воздуха
- воздушных обратных клапанов
- воздушных противопожарных клапанов.

Вентиляция чистых помещений

Системы вентиляции и кондиционирования для чистых помещений.

Общие принципы.

Основной задачей систем вентиляции и кондиционирования является создание и поддержание в чистых помещениях следующих параметров:

Поддержание счетной концентрации взвешенных в воздухе аэрозольных частиц.

В зависимости от класса чистоты для чистого помещения нормами регламентируется количество аэрозольных частиц в 1м³ внутреннего воздуха. Система вентиляции и кондиционирования за счет постоянного обмена воздуха в помещениях и прохождения его через абсолютные фильтры обеспечивает и поддерживает необходимую концентрацию аэрозольных частиц, а, следовательно, и необходимый класс чистоты в помещении.

Создание и поддержание параметров микроклимата в чистых помещениях (температура, относительная влажность, подвижность воздуха).

Для комфортной работы персонала в чистых помещениях, а так же для работы с некоторыми восприимчивыми к температуре и влажности веществами и субстанциями, необходимо создать в помещениях благоприятные окружающие условия. Человек, работая в ЧП, не должен испытывать чувство холода или наоборот ему не должно быть жарко. Воздух не должен быть сухим и вызывать высыхание слизистых или повышенное образование статического электричества, в то же время он не должен быть избыточно влажным. Системы вентиляции и кондиционирования за счет нагрева, охлаждения, осушения или увлажнения воздуха создают и поддерживают заданные параметры микроклимата в каждом чистом помещении.

Поддержание перепадов давлений между помещениями. Контроль перепада давлений между помещениями с помощью манометра.

Для предотвращения перетекания воздушных масс из помещений с более низким классом чистоты в помещения с более высоким классом чистоты, в т.ч. и при открывании дверей, в чистых помещениях предусматриваются мероприятия по поддержанию перепада давлений между помещениями. Данные перепады достигаются за счет организации в системах вентиляции и кондиционирования дисбаланса приточного и вытяжного воздуха, а так же за счет применения автоматических регуляторов расхода воздуха.

Организация подачи в помещения свежего воздуха.

Для нормальной работы персонала помимо комфортных температурных условий система вентиляции и кондиционирования обеспечивает подачу в по-

мещение свежего воздуха в количестве, определенном санитарными нормами.

Очистка воздуха.

Перед подачей в чистые помещения воздух проходит 4-х ступенчатую систему фильтрации. Фильтры грубой и тонкой очистки располагаются в центральном кондиционере. Фильтры сверхтонкой очистки, так называемые HEPA и ULPA фильтры, располагаются непосредственно в воздухораспределителях, т.е. перед входом воздуха в чистое помещение. Данные фильтры способны улавливать частицы размером до 0,01 μm .

Ламинарный поток воздуха.

Для создания локальных чистых зон используется однонаправленный (ламинарный) поток воздуха. В данном потоке движение воздуха происходит в одном направлении и "вытесняет" аэрозольные частицы из чистой зоны. Так же в ламинарном потоке отсутствуют завихрения и перемешивание воздушных потоков, что позволяет частицам находиться в поле потока минимальное время.

Ламинарный поток обеспечивается за счет применения специальных ламинарных воздухораспределителей и ламинарных потолков, являющихся частью системы вентиляции и кондиционирования.

Центральный кондиционер для чистых помещений

Главным элементом любой системы вентиляции и кондиционирования является центральный кондиционер - устройство, в котором осуществляется полная подготовка воздуха перед подачей его в помещения.

Для чистых помещений применяются центральные кондиционеры в специальном "гигиеническом" исполнении.

Стандартный центральный кондиционер состоит из корпуса, в который помещены следующие элементы: набор фильтров, теплообменники для нагрева, охлаждения и осушения воздуха, увлажнитель воздуха, вентиляторы для подачи воздуха в помещения и его удаления из них.

Автоматизация и диспетчеризация систем вентиляции и кондиционирования.

Для управления центральными кондиционерами, а так же всей системой

вентиляции и кондиционирования в комплексе предусматриваются системы автоматического регулирования, управления и диспетчеризации.

Система автоматического регулирования и управления позволяет:

- поддерживать и регулировать основные параметры работы системы, такие как температура, влажность, скорость вращения вентиляторов, перепады давления;
- защищать теплообменники центральных кондиционеров от замерзания при низких температурах наружного воздуха;
- сигнализировать о наступлении аварийных ситуаций, например поломка вентилятора или необходимость заменить фильтр.

Для организации работы таких систем применяются в основном различные датчики, реле и программируемые контроллеры, являющиеся неотъемлемой частью любой современной системы вентиляции и кондиционирования.

Система диспетчеризации служит для вывода данных работы систем с контроллеров на экран персонального компьютера, с возможностью управления с данного компьютера параметрами систем.

Оборудование и системы водоподготовки

Компания FAVEA (<http://www.favea.org/services/postavki/vodopodgotovka>) по оборудованию системы водоподготовки европейского производства: для получения воды очищенной Установка получения воды очищенной компании WATEK Чехия (промышленное и лабораторное оборудование) компании WATEK Чешской Республики, воды для инъекций и чистого пара (промышленное и лабораторное оборудование) компании STERIS FINN AQUA, Финляндия.



Установка получения воды очищенной компании WATEK Чехия.

Компания Watek является надежным поставщиком оборудования для получения воды очищенной для лабораторных и промышленных целей. Установки достаточно простые в эксплуатации, неэнергоемкие и весьма привлекательны в соотношении цена/качество.

Многоступенчатые дистилляторы STERIS FINN AQUA позволяют получать одновременно воду для инъекций и апиrogenный чистый пар. Многоступенчатый дистиллятор компании STERIS FINN-AQUA Финляндия, который отбирается с первой колонны дистиллятора. В работу данных установок заложено оригинальное решение отделения остающихся в чистом паре мельчайших частиц, капель и эндотоксинов за счет центробежных и гравитационных сил.



Многоступенчатые дистилляторы STERIS FINN AQUA.

Преимуществами дистилляторов FINN-AQUA являются высокие показатели качества по параметрам химической и микробиологической чистоты дистиллята, большой запас по фармакопейным показателям качества, хорошее соотношение производительность/размер установки, относительно низкое энергопотребление. Также еще одним неоспоримым преимуществом установок этой компании является надежность, проверенная временем. Генератор чистого пара компании STERIS FINN-AQUA Финляндия Генераторы чистого пара STERIS FINN AQUA позволяют получать апиrogenный чистый пар, который соответствует и превосходит требования текущих версий Фармакопеи США (USP) и Европейской фармакопеи (Eu.Ph) на воду для инъекций in bulk.

Генератор Finn-AQUA сочетает в себе испаритель типа «падающей пленки» и уникальную технологию отделения примесей, зарекомендовавшие себя на более 3500 валидированных производств. Эта запатентованная конструкция имеет серьезные преимущества перед конкурентами, поскольку несет в себе метод сухой дистилляции, который исключает перенос пирогенов и микрочастиц. В данной конструкции не используются разделительные перегородки и ловушки, которые могут быть источником загрязнения и коррозии.



Генератор чистого пара Finn-AQUA®.

Конструкция генератора чистого пара Finn-AQUA® нешумная, безопасная, простая в обращении и очень надежная.

Необходимость уборки чистых помещений

Специальная одежда для чистых помещений известно не защищает полностью воздушную среду чистого помещения от частиц, генерируемых персоналом. Известно так же, что оператор в спецодежде может выделять свыше 100 000 частиц размером $> 0,5$ мкм и свыше 10 000 частиц размером $> 5,0$ мкм. Технологическое оборудование тоже генерирует миллионы частиц. Большинство крупных частиц легко оседает под действием сил гравитации на горизонтальных поверхностях. Другие, менее крупные частицы, перемещаются вместе с воздушными потоками и осаждаются на разнообразных поверхностях, подчиняясь законам броуновского движения. Загрязнения могут вноситься в чистое помещение и непосредственно на обуви.

Все поверхности чистого помещения постепенно загрязняются и требуют очистки. Если их не очищать, то загрязнения переносятся на изделия при их контакте с загрязненными поверхностями. Переносчиком загрязнений может стать и персонал, соприкасающийся с загрязненными поверхностями, а затем с производимыми изделиями. Чистые помещения внешне могут выглядеть чистыми, но с учетом предъявляемых к ним требований, на самом деле могут быть очень загрязненными. Человеческий глаз не может увидеть частицы размером менее 50 мкм. Частицы малых размеров можно увидеть лишь в том случае, когда их концентрация становится настолько высокой, что создаются условия для их агломерации. Если такое случается, это означает, что чистое помещение уже давно не соответствует требованиям чистоты.

Персонал может быть источником сотен и даже тысяч частиц, являющихся носителями микроорганизмов, в минуту. Поскольку эти микроорганизмы переносятся на частицах кожного эпителия или его фрагментах, то средний размер частиц-носителей микроорганизмов находится в диапазоне 10-20 мкм. Такие частицы легко оседают на поверхности чистых помещений под действием гравитации. Поэтому чистые помещения для производства лекарственных средств и медицинских изделий необходимо дезинфицировать для уничтожения опасных микроорганизмов.

Методы уборки

Основной силой, благодаря которой любые частицы удерживаются на поверхностях чистых помещений, является сила молекулярного взаимодействия, иначе называемая силой Лондона - Ван-дер-Ваальса. Осаждение частиц на поверхность может происходить и под действием сил электростатического взаимодействия. Вклад сил электростатического взаимодействия в осаждение загрязнений в чистых помещениях различного типа может меняться в зависимости от материалов, которые применяются в конкретном чистом помещении. Третий механизм, способствующий задержанию частиц на поверхности, возникает после окончания влажной уборки. Частицы, попавшие на поверхность во время влажной уборки, в дальнейшем могут удерживаться на ней благодаря силам адгезии за счет «мостика» из сухого остатка, образующегося после испарения влаги.

Если для очистки применяются водные растворы, то частицы из водорастворимых веществ перейдут в раствор и будут удалены. Если применяются такие растворители как **спирты**, то в раствор перейдут частицы органического происхождения, которые также будут удалены вместе с ним. Однако подавляющее большинство частиц в чистых помещениях нерастворимо, поэтому необходимо преодолеть силы, удерживающие эти частицы на поверхности. При смачивании частиц жидкостью в процессе работы моющего пылесоса, при влажной протирке или очистке, «мостик» из сухого остатка, сформировавшийся после высыхания влаги от предыдущей уборки, может раствориться. При использовании поверхностно-активных веществ на водной основе силы Ван-дер-Ваальса и силы электростатического взаимодействия существенно уменьшаются, и их можно не учитывать. После этого частицы могут быть легко удалены с поверхности механически при протирке, очистке или уборке пылесосом.

Наиболее распространенными методами уборки чистых помещений являются:

- Вакуумная очистка или уборка с помощью пылесоса (влажная или сухая);

- Влажная протирка (с использованием швабр или протирочных материалов);
- Удаление загрязнений липкими валиками (роликами).

Эффективность этих методов уборки зависит от свойств поверхности, подвергаемой очистке. Если поверхность неровная, имеет углубления и шероховатости, то находящиеся на ней частицы удалить гораздо труднее.

В чистых помещениях применяют два вида вакуумной очистки: сухую и влажную. Сухая вакуумная очистка осуществляется за счет воздушной струи, поступающей в насадку пылесоса с силой, преодолевающей силы адгезии частиц с поверхностью и удаляющей их с нее. Однако не всегда возможно достичь такой скорости воздушного потока, которая обеспечила бы удаление с поверхности частиц малых размеров.

Известно, что вязкость воды и растворителей гораздо больше вязкости воздуха, поэтому силы, возникающие при движении жидкости и действующие на частицу, находящуюся на поверхности, значительно превышают силу давления движущегося воздуха. Следовательно, эффективность очистки поверхности значительно увеличится при использовании моющего пылесоса.

Влажная протирка с применением протирочных материалов или щеток (швабр) может эффективно очищать поверхности чистых помещений. Жидкость позволяет ослабить силы сцепления частиц с поверхностью и облегчает их удаление. Это тем более верно в случае использования поверхностно-активных веществ. Тем не менее, и после этого достаточно много частиц удерживается на поверхности и требуется механическое воздействие губкой или волокнами ткани для того, чтобы «сдвинуть» их с места. Удаленные частицы при этом собираются и удерживаются протирочным материалом. Влажный протирочный материал значительно эффективнее сухого, так как воздействие на частицы сил, возникающих при движении водных растворов или растворителей, намного больше. Разные типы протирочных материалов и швабр отличаются по своей эффективности. Поскольку их действие основано на приложении механических усилий к частицам, швабры и протирочные ткани из тонковолокни-

стых материалов гораздо эффективнее, чем аналогичные изделия, изготовленные из плотного и однородного материала.

Эффективность удаления частиц «липкими» роликами зависит от адгезионных характеристик его поверхности. Чем больше силы адгезии, тем большее число частиц можно удалить таким способом. На эффективность удаления частиц влияют и другие факторы, например, пластичность поверхности ролика, которая обеспечивает лучший контакт с поверхностью частицы и тем самым повышает эффективность очистки.

Средства для очистки

Идеальный чистящий раствор, предназначенный для использования в чистых помещениях, должен обладать следующими свойствами:

- быть нетоксичным для людей;
- не воспламеняться;
- высыхать быстро, но не слишком быстро;
- не повреждать поверхности чистых помещений;
- не оставлять загрязнений, опасных для производимой продукции;
- эффективно удалять нежелательные загрязнения;
- иметь разумную стоимость.

Ни одно из веществ не удовлетворяет сразу всем перечисленным требованиям. Например, ультрачистая вода обладает многими из указанных свойств, но она может вызывать коррозию некоторых поверхностей, а без добавок поверхностно-активных веществ обладает сравнительно слабой эффективностью очистки. Некоторые органические растворители по своим свойствам близки к идеальному, однако могут воспламеняться, являются токсичными и дороги (оцените токсичность, пожароопасность и стоимость очистки чистого помещения целиком на примере такого растворителя, как **этиловый спирт**).

Выбор средства для очистки необходимо производить на основе сбалансированного компромисса между его реальными и желаемыми свойствами. Рассмотрим, какие свойства чистящих жидкостей надо учитывать, чтобы сде-

лать правильный выбор.

Сведения о токсичности, пределах воспламеняемости и точке кипения различных растворителей можно получить от поставщиков этого товара, что поможет в выборе подходящего вещества. Кроме этого, вполне доступна информация о действии того или иного растворителя на различные материалы. Важным с точки зрения очистки чистых помещений является информация о влиянии растворителя на пластики, некоторые из которых очень чувствительны к растворителям.

Выбор подходящих растворителей затруднен из-за их токсичности и воспламеняемости. Отказ от фторсодержащих органических соединений, обусловленный необходимостью охраны окружающей среды, усугубил эту проблему. В качестве чистящих средств часто используют спирты, особенно в сочетании с водой, которая снижает пожароопасность раствора и повышает его дезинфицирующие свойства.

Для уборки чистых помещений часто применяют воду с добавками поверхностно-активных веществ (ПАВ). Однако следует учитывать, что средства бытовой химии, предназначенные для очистки в домашних условиях, зачастую комбинируют с такими добавками, как ароматизаторы, хлористый и углекислый натрий, метасиликат натрия, тетракалийпирофосфат, формальдегид и др., и выбор такого состава может оказаться ошибочным. Лучше всего, если химическая активность чистящего средства невелика.

Поверхностно-активные вещества на основе углеводов имеют в своей структуре отталкивающие воду (гидрофобные) и притягивающие воду (гидрофильные) группы. Эти вещества, в свою очередь, делятся на четыре типа, в зависимости от той части молекулы, которая обуславливает ее гидрофобность: анионные, катионные, амфотерные и неионные (неионогенные). Обычно для очистки в чистых помещениях пользуются поверхностно-активными веществами неионогенного типа, поскольку из всех четырех типов ПАВ они наименее реакционноспособны и не содержат ионов металлов. ПАВ анионного типа, как правило, содержат в своей структуре ионы металлов (обычно натрия), но их

можно использовать в композициях с органическими основаниями, что позволяет избежать проблем, связанных с присутствием металлических ионов. Тем не менее, анионные ПАВ остаются весьма реакционноспособными.

Следует обратить внимание на загрязнения частицами. Когда чистящее средство или органический растворитель высыхает, не должно возникать загрязнения поверхности частицами. Поэтому эти растворы не должны содержать частиц соответствующего размера. Это особенно важно в критических зонах, связанных с производством продукции, например, в чистых боксах и ламинарные шкафах, но менее затрагивает обычные участки, удаленные от производства, например, стены, пол и двери.

Дезинфицирующие средства применяют в биологически чистых помещениях для уничтожения микроорганизмов на поверхностях. Для них характерны те же проблемы, что и для чистящих средств. Некоторые из этих средств очень эффективны для уничтожения микроорганизмов, но к использованию в чистых помещениях не рекомендуются. Очень трудно приготовить вещество, которое было бы высокотоксичным для клеток микроорганизмов и нетоксичным для клеток человеческого организма. Совместить эти два противоположных свойства в одном дезинфицирующем средстве очень нелегко, поэтому те немногие дезинфицирующие вещества, эффективные в борьбе с микроорганизмами и нетоксичные для человека, весьма дорогостоящи. Есть смысл выбирать дорогие и минимально токсичные средства для использования в непосредственной близости к критическим зонам, где находится изделие или продукт, а для участков, удаленных от продукции, например, полов, использовать менее дорогие средства.

Фенолы, сосновые масла и соединения, легко выделяющие хлор, менее пригодны для использования на критических участках в силу их токсичности, а использование соединений, выделяющих йод, не рекомендуется из-за способности вызывать сильную коррозию. Поэтому в чистых помещениях с успехом применяются составы, содержащие как фенолы, так и выделяющие хлор соединения, хотя последние создают особые проблемы. Они способны уничтожать

споры, которые обычно невозможно уничтожить другими дезинфицирующими средствами. Соответственно, несмотря на свою токсичность и коррозионную активность, они применяются в чистых помещениях. Гораздо меньше проблем возникает с применением соединений на основе солей четвертичного аммония и патентованных средств, синтезированных специально для достижения оптимального соотношения токсичности и дезинфицирующей способности.

В чистых помещениях рекомендуется применять **спирты**, поскольку они обладают хорошими дезинфицирующими свойствами и легко испаряются, практически не оставляя осадка. Чаще всего для применения на производственных участках (где нежелательны любые манипуляции с химическими веществами) рекомендуют 70%-ный раствор **этилового спирта** в воде или 70 - 100%-ный раствор изопропилового спирта. При добавлении в спирт хлоргексидина или аналогичного дезинфицирующего агента повышается его эффективность как бактерицидного средства. Использование составов на основе спирта, в том числе с добавлением патентованных бактерицидных композиций, из-за их пожароопасное™ и дороговизны должно быть ограничено критическими участками. Для дезинфекции остальных помещений рекомендуется применять водные растворы четвертичных солей аммония или составы с соединениями фенола.

Очистка поверхностей с помощью традиционного раствора моющего средства без добавки дезинфицирующего агента является эффективным способом удаления большей части микроорганизмов с твердых поверхностей (эффективность удаления свыше 80%). Добавление в моющий раствор дезинфицирующих средств позволяет уменьшить концентрацию микроорганизмов более чем на 90%, и тогда возникает необходимость предотвратить рост и размножение бактерий в уборочных материалах и моющих растворах, остающихся в ведрах. Если этого не сделать, то следующая уборка станет причиной распространения микроорганизмов по всему чистому помещению.

Методы контроля уборки чистых помещений

В домашних условиях недостатки уборки можно увидеть относительно легко - достаточно одного взгляда. В чистых помещениях грязь нельзя увидеть никогда, даже в случае неудовлетворительной уборки. Тем не менее, существует несколько методов, позволяющих оценить эффективность уборки чистых помещений. Некоторые из них используются для того, чтобы оценить, насколько быстро загрязняются поверхности чистых помещений; эта информация затем может использоваться для определения периодичности очистки поверхностей. Другие методы контроля служат для оценки количества загрязнений на поверхности до и после очистки, и позволяют судить о её эффективности. Эти методы характеризуются ниже:

Иногда возникает необходимость осмотра липких ковриков и покрытий, уложенных на входе в чистое помещение. На них должны быть видны следы от обуви, ведущие в чистое помещение, но никогда - из него.

Если протереть влажным протирочным материалом черного или белого цвета какую-либо поверхность в чистом помещении, то иногда таким способом можно собрать загрязнения, по количеству которых можно оценить степень загрязнения поверхности.

Ультрафиолетовый свет позволяет увидеть флуоресценцию частиц и волокон, находящихся на поверхности. Например, так можно обнаружить свечение волокон от одежды, используемой в чистых помещениях.

Луч света высокой интенсивности, направленный в затемненном помещении под острым углом к поверхности, позволяет увидеть маленькие частицы и волокна.

На поверхность можно нанести липкую ленту и затем удалить ее. Частицы, прилипшие к её поверхности, можно подсчитать с помощью микроскопа. Описание такого метода приводится в стандарте ASTM E 1216-87.

Существуют приборы, предназначенные для измерения количества частиц на поверхности. Пробоотборное устройство перемещают над поверхностью, и оптический счетчик частиц измеряет частицы, отделяемые прибором с поверхности.

Фильтродержатель диаметром 47 мм (без мембраны и опорной сетки) подсоединяют ко входу счетчика частиц. В этом случае можно подсчитать число частиц, собранных с участка заданной площади.

Более полная информация о методах контроля приводится в IEST-RP-CC018.

Для оценки эффективности дезинфекции можно использовать контактную пластину или тампон с нейтрализаторами дезинфектантов, проникших в микробиологическую среду.

11. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, НОРМЫ ОТПУСКА И ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕПТОВ С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ В АПТЕКАХ

Установлены следующие нормы отпуска этилового спирта амбулаторным больным и правила оформления рецептов.

1. В смеси с другими ингредиентами при индивидуальном изготовлении лекарств – не более 50 грамм, больным с хроническим течением болезни – не более 100 грамм с оформлением рецепта надписью «По специальному назначению», отдельно скреплённой подписью врача и печатью лечебного учреждения «Для рецептов».

2. В чистом виде – не более 50 грамм по рецептам с надписью «Для наложения компрессов» или «Для обработки кожи» (с указанием необходимого разведения).

3. Этиловый спирт в чистом виде отпускать в весовом измерении.

4. Отпускать этиловый спирт только по рецептам врачей, амбулаторно-поликлинических учреждений расположенных в районе, обслуживаемом аптекой.

5. Производить внутриаптечную заготовку спиртового раствора фурацилина в концентрации 1:1500 в 70% этиловом спирте в расфасовке по 10 мл, а

также растворов-концентратов (цитраля и спирта различной концентрации).

6. При изготовлении лекарств, содержащих этиловый спирт любой концентрации, на обороте рецепта или требования указывать количество израсходованного спирта в пересчете на фармакопейный спирт.

При изготовлении растворов на летучих растворителях следует учитывать возможность значительных потерь растворителя за счет испарения и соответственное увеличение концентрации раствора. Во избежание потерь такие операции, как нагревание, процеживание или фильтрование, является весьма нежелательными.

Спиртовые растворы готовят непосредственно в отпускных склянках, которые должны быть сухими, так как вода, разбавляя спирт, может ухудшить его растворяющую способность. В склянку помещают сначала растворяемое вещество, а затем растворитель, взбалтывают до полного растворения. Процеживают только в случае необходимости через комочек сухой ваты, прикрывая воронку стеклом.

Если в рецепте не указана концентрация спирта, применяют 90% спирт.

Пример:

Возьми: Кислоты салициловой 0,3

Спирта этилового 30 мл

Смешай. Дай. Обозначь. Протирать ступни ног.

Приготовление: В сухую склянку помещают 0,3 г салициловой кислоты, затем 30мл 90% спирта этилового, закупоривают и взбалтывают до растворения.

В случае отсутствия спирта 90% концентрации, его готовят из 96% спирта. Для расчетов можно воспользоваться одним из приведенных методов, например по формуле:

$$X = \frac{v}{a} \times p \qquad X = \frac{90}{96} \times 30 = 28,12 \text{ мл.}$$

Найденное количество спирта отмеривают в мерный цилиндр и доводят водой.

12. УЧЕТ СПИРТА

Единицей учета и измерения этилового спирта на аптечных складах системы здравоохранения и складах фармацевтических предприятиях является литр безводного спирта при температуре +20°C. Единицей учета этилового спирта в медицинских учреждениях, состоящих на государственном бюджете (больничные аптеки, медсанчасти и др.) и состоящих на хозрасчете (аптеки всех категорий) является грамм 95-96,6% спирта (концентрация спирта приведена к стандартной температуре), приказ МЗ СССР №55 от 9 января 1987г.

При учете этилового спирта следует определить:

1. Объем водно-спиртового раствора.
2. Содержание в нем спирта (концентрацию) в объемных процентах при 20°C.
3. Объем безводного спирта в литрах, содержащегося в водно-спиртовом растворе.

Для измерения объема спирта должны применяться мерники 1 класса, проверенные и клейменные в соответствующих органах Комитета стандартов мер и измерительных приборов. При изготовлении лекарств, содержащих в своем составе этиловый спирт любой концентрации, на обороте рецепта или требования указывают количество спирта в пересчете на фармакопейный спирт.

В медицинских учреждениях, состоящих на государственном бюджете, учет расхода этилового спирта в чистом виде осуществляется в соответствии с действующим приказом, т.е. спирт различной концентрации отпускают по объему в мл, а учитывают в весовом измерении 95-96,6% спирта. Во всех лечебно-профилактических учреждениях, хозрасчетных аптеках и аптечных пунктах 1 группы ведут ежедневный количественный учет этилового спирта в чистом виде.

Определение содержания спирта в водно-спиртовом растворе, а также все расчеты, связанные с установлением объема безводного спирта, необходимо производить только по таблице Комитета стандартов мер и измерительных

приборов для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах при температуре +20°C.

1. Материалы для самоподготовки к освоению данной темы:

Вопросы для самоподготовки.

1. Неводные дисперсионные среды. Характеристика. Требования. Номенклатура.

2. Этанол. Физико-химические свойства.

3. Получение этанола.

4. Ректификация. Физические основы ректификационных процессов. Ректификационные аппараты и установки непрерывного и периодического действия.

5. Концентрация этанола. Способы ее выражения, методы и приборы для определения.

6. Перевод процентов спирта по массе в объемные и, наоборот, с использованием формул и таблиц ГФ XI.

7. Разведение и укрепление водно-спиртовых растворов. Использование таблиц ГФ XI, формул, правила «креста», таблиц Гос. Комитета по стандартам.

8. Определение содержания безводного этанола в растворах. Учет этанола на хим. фарм. предприятии.

9. Медицинские спирты. Особенности технологии. Номенклатура.

10. Стандартизация спиртовых растворов.

11. Неводные растворители. Глицерин, жирные и минеральные масла, ПЭГ, силиконовые жидкости, диметилсульфоксид (димексид), хлороформ.

12. Особенности технологии растворов на масляных и доугих растворителях.

2. Вид занятия: практическое занятие.

3. Продолжительность занятия: 5 часов.

4. Оснащение: приборы для определения концентрации спирта, таблицы, плакаты, лабораторное и аптечное оборудование, образцы готовых лекарственных препаратов (спиртовых и масляных растворов).

5. Содержание занятия:

5.1. Контроль исходного уровня знаний и умений.

Примеры решения задач

1. Определить концентрацию этанола по показаниям стеклянного спиртомера 95 и 70 мл при 20°C.
2. В каких единицах измерения определяется концентрация спирта?
I – металлическим спиртометром
II – стеклянным спиртометром
 - а) в градусах;
 - б) в весо-объемных %;
 - в) в объемных %;
 - г) в весовых %;
 - д) в условных единицах.
3. Назовите официальные (ГФ X) водно-спиртовые растворы?
 - 1) спирт борный 3%;
 - 2) спирт салициловый 5%;
 - 3) спирт муравьиный;
 - 4) спирт камфорный;
 - 5) спирт лавандовый;
 - 6) спирт горчичный;
 - 7) спирт этиловый 96%
 - 8) спирт этиловый 95%
 - 9) спирт этиловый 70%;
 - 10) спирт этиловый 50%.
4. Что служит сырьем для получения спирта этилового?
5. Сколько спирта содержится в сброженном материале?
6. Какие вещества кроме спирта этилового, образуются при сбраживании крахмалосодержащего сырья?
7. Укажите, с какой целью проводится ректификация спирта?
 - 1) удаление постороннего запаха;
 - 2) укрепление концентраций;

- 3) обесцвечивание;
- 4) удаление метанола;
- 5) удаление сивушных масел;
- 6) удаление воды.

8. Какую роль играет флегма при ректификации спирта?

- 1) полуфабрикат;
- 2) готовый продукт;
- 3) исходное сырье для получения спирта;
- 4) конденсатор малолетучих компонентов;
- 5) обеспечивает укрепление паров спирта.

9. Определить весовой процент 40% (по объему) спирта?

10. Сколько нужно взять спирта 95% и 16% (по объему), чтобы приготовить 6,6л 70% спирта?

11. Сколько потребуется 96% спирта, чтобы получить 15кг 90% спирта?

12. Имеется 200л 15% спирта. Сколько следует прибавить к ним литров спирта 88%, чтобы получить спирт 70%? Сколько литров спирта при этом будет получено?

Ответы

1. 95 и 70%. Это значит, что в 100 мл этанола при 20°C содержится соответственно 95 и 70 мл безводного этанола.

2. I – в градусах, в объемных %, в условиях единицы. II – градусах, в объемных %.

3. Спирт этиловый 95%, 70%.

4. Для получения спирта этилового для медицинской практики используют некоторые пищевые продукты, содержащие крахмал (сах.свекла, картофель, пшеница и др.)

5. Содержание этилового спирта в зрелой бражке 8-10% до 14%.

6. Кроме этилового спирта при сбраживании образуется: глицерин, янтарная кислота, метиловый спирт, сивушные масла, сложные эфиры и т.д.

7. Ректификация проводится для: устранения постороннего запаха, укрепления концентрации, удаления метанола и сивушных масел.

8. Флегма необходима для укрепления паров спирта.

9. Находим по алкоголеметрической таблице №1 ГФ-Х1 (стр.306)

40% (по объему) соответствует 33,3% спирта по массе.

10. Расчет ведем по формуле: $X = P \times (v-c / a-c)$;

$$X = 6,6 \times (70-16 / 95-16) = 4,51(95\% \text{ спирта})$$

16% спирта необходимо взять: $6,6 - 4,51 = 2,09$ л (явления контракции не будет, т.к. берется спирт, а не вода очищенная).

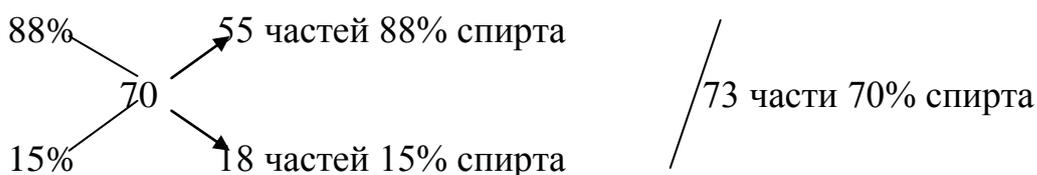
11. Для решения задачи необходимо перевести объемные % спирта в весовые, т.к. необходимо готовить спирт по весу по табл.№1 ГФ –Х1.

96% (по объему) соответствует 93,86% по весу; 90% (по объему) соответствует 85,68% по весу

Затем по формуле: $X = V \times (v/a)$; $X = 15 \times (85,68 / 93,86) = 13,69$ кг спирта

Воды: $15 - 13,69 = 1,31$ кг

12. Решаем при помощи «креста» или «звездочки»:



Как видно, для приготовления 73 частей 70% спирта необходимо взять 55 частей 88% спирта и 18 частей 15% спирта, составляем пропорцию, исходя из этого и условия задачи (дано 200 литров 15% спирта). $73 - 18 \rightarrow X = 200 \times (73 / 18) = 811,1$ л 70% спирта будет получено всего, тогда 88% спирта необходимо взять:

$$811,1 - 200 = 611,1 \text{ литров.}$$

Примеры тестовых заданий

1. Способы выражения концентрации спирта, используемые в фармацевтической практике:

1) градусы

2) объемные проценты

3) весо-объемные проценты

4) весовые проценты

ответ: 1, 2, 4.

2. Факторы, обеспечивающие точность определения концентрации спирта :

- 1) объем спирто-водной смеси
- 2) наличие пузырьков воздуха
- 3) продолжительность определения
- 4) температура смеси
- 5) чистота спиртомера
- 6) покой
- 7) непрерывное перемешивание

ответ: 2, 5, 6, 7.

5.2. Разбор с преподавателем узловых вопросов, необходимых для освоения темы занятия.

5.3. Самостоятельная работа студентов под контролем преподавателя

Каждый студент проводит расчеты по укреплению и разведению спирта по заданию преподавателя и готовит спиртовой или масляный раствор.

Задание 1. Определить концентрацию исходного спирта при помощи стеклянного (класса 1) или металлического спиртомера.

Задание 2. Развести крепкий спирт по массе до требуемой концентрации (по указанию преподавателя).

Задание 3. Проверить концентрацию разведенного спирта при помощи стеклянного спиртомера класса 1 с учетом температуры спирто-водной смеси.

Определение концентрации спирта с помощью стеклянного спиртомера (класса 1)

Преподаватель демонстрирует определение концентрации спирта стеклянным спиртомером.

Стеклянный цилиндр на 250 или 500 мл промывают теплой очищенной водой и насухо вытирают полотенцем. Таким же образом подготавливают к работе спиртомер, термометр и стеклянную мешалку.

Затем в цилиндр наливают спирт и, взяв спиртомер за верхний конец стержня, осторожно погружают в раствор. Спиртомер в растворе должен плавать свободно, не касаясь стенок и дна цилиндра. Через 3-4 минуты смотрят, в каком месте уровень раствора пересекает шкалу спиртомера. Отсчет произво-

дят по нижнему краю мениска, температуру спирта определяют при помощи термометра.

Показания стеклянного спиртомера при 20°C соответствует объемному проценту. Если температура спирта выше или ниже 20°C в момент измерения, то концентрацию спирта при 20°C определяют с помощью 3 таблицы ГОСТа.

Результаты определения:

Показания стеклянного спиртомера.

Показания термометра.

Фактическая концентрация спирта 20°C.

Приготовление спиртовых растворов (Solutiones Spirituosa).

Это растворы различных лекарственных веществ в этиловом спирте. Их готовят весовым и весо-объемным способами в реакторах с паровой рубашкой и мешалкой. Стандартизируют препараты по содержанию действующих веществ. Фармацевтическая промышленность выпускает следующие медицинские спирты: камфорный, горчичный, лавандовый, салициловый, борный, ментоловый, муравьиный, мыльный спирт сложный, растворы йода, грамицидина, нитроглицерина, этакридина, цитраля, бриллиантового зеленого, нашатырно-анисовые капли и др.

Задание 4. Приготовление спирта камфорного.

ФС 42-986-72. Спирт камфорный (Spiritus Camphoratus).

Характеристика готового продукта. Прозрачная, бесцветная жидкость, с запахом камфоры. Плотность готового препарата 0,882-0,886.

Упаковка. Выпускается во флаконах по 50 и 500 мл, укупоренных полиэтиленовыми пробками и пластмассовыми навинчивающимися крышками.

Хранение. В сухом, прохладном, защищенном от света месте в хорошо укупоренной таре. Срок годности 10 лет.

Применение. Наружно для втираний как раздражающее и отвлекающее средство. Входит в состав раствора калия арсенита.

Задание:

1. Приготовить 20мл спирта камфорного.
2. Начертить схему технологического процесса.

3. Провести анализ готового продукта.

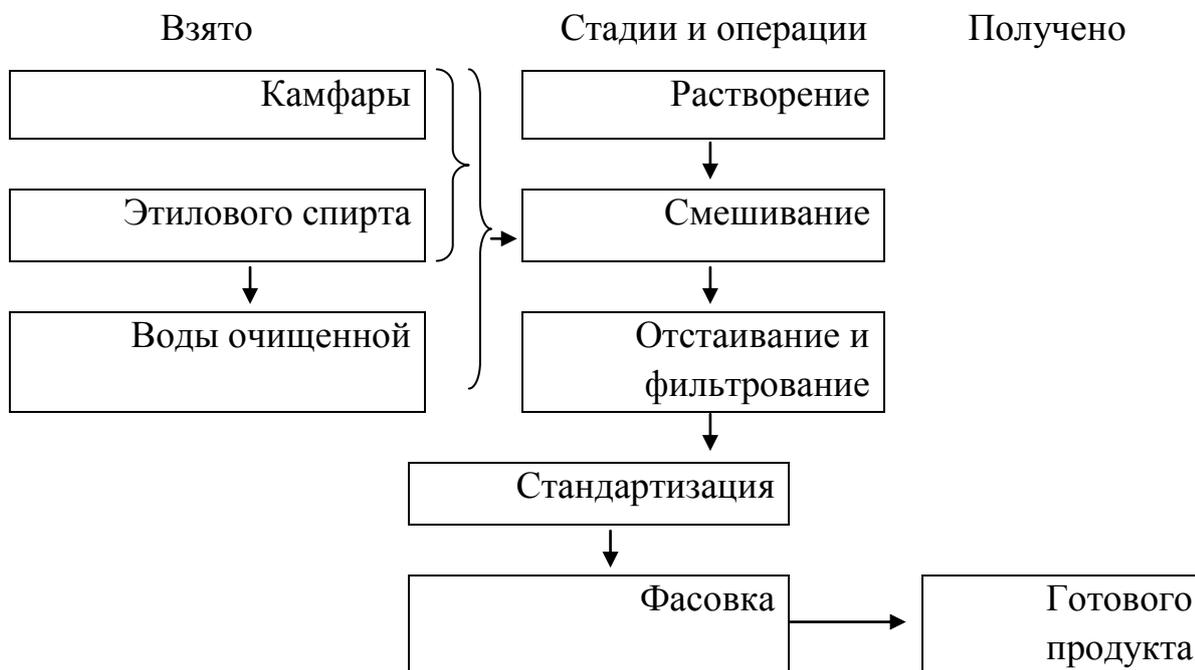
Состав: камфары 100г, спирта этилового 700 мл, воды очищенной 200 мл.

Характеристика исходного сырья

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 128	Камфора	Температура плавления 174- 180°	По ГФ
ГОСТ 5962-67 ГФ X, ст. 73	Спирт этиловый Вода очищенная	Не менее 96,2 рН 5,0-6,8	По ГОСТу По ГФ

Технологический процесс.

2,0 камфары в порошке вносят в тарированный химический стакан, добавляют 14 мл спирта и перемешивают до полного растворения камфары. Затем прибавляют 4 мл воды, и жидкость снова смешивают. Препарат стандартизируют и сдают преподавателю.



Задание 5. Приготовление раствора йода спиртового.

Раствор йода спиртовой 5% (Solutio Jodi spirituosa 5%)

Характеристика готового продукта. Прозрачная жидкость красно-бурого

цвета, с характерным запахом йода. Содержание основных компонентов в готовом препарате должно быть: йода 4,9-5,2%, калия йодида 1,9-2,7%, спирта этилового не менее 46%.

Упаковка. В хорошо закупоренных баллонах из оранжевого стекла по 15-20 кг и в ампулах по 1 мл.

Хранение. С предосторожностью (список Б) в защищенном от света месте.

Применение. Наружно как антисептическое средство, а также внутрь при атеросклерозе.

ВРД внутрь – 20 капель, ВСД внутрь – 60 капель.

Задание.

1. Приготовить 30 мл 5% раствора йода спиртового.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.

Состав: йода 50г, калия йодида 20г, воды и спирта 95% поровну до 1 л.

Характеристика исходного сырья

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 354	Йод	99,5	По ГФ
ГФ X, ст. 364	Калия йодид	99,5	-----
ГОСТ 5962-67	Спирт этиловый	Не менее 96,2	По ГОСТу
ГФ X, ст. 73	Вода очищенная	pH 5,0-6,8	По ГФ

Технологический процесс.

Сначала в цилиндре или мензурке готовят спирто-водную смесь, состоящую из равных объемов 95% спирта и воды очищенной. Затем в склянку, градуированную на 10 мл, помещают 0,2 г калия йодида и 0,4 мл приготовленной спирто-водной смеси. После растворения калия йодида в склянку прибавляют 0,5 г йода и перемешивают до полного растворения. Затем полученный раствор доводят до 10 мл спирто-водной смесью. Концентрированный раствор калия йодида способствует быстрому растворению йода и обеспечивает стойкость препарата, так как при этом образуется комплексное соединение следующего

состава: $KI + I_2 = KI_3$.

Схему технологического процесса составить самостоятельно.

Задание 6. Приготовление раствора салициловой кислоты спиртового. (Спирт салициловый), Solutio Acidi salicylici spirituosa 1%.

Состав (ФС 42-183-72)

Кислоты салициловой 10,0 г

Спирта 70% до 1 л.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость со спиртовым запахом, плотностью не более 0,892.

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте.

Применение. Антисептическое средство, отвлекающее и раздражающее.

Задание 7. Приготовление раствора Люголя.

Раствор Люголя с глицерином (Solutio Lugoli cum Glycerino).

Состав (ФС 42-1441-80)

Йода 1 г

Калия йодида 2 г

Глицерина 94 г

Воды очищенной 3 г

Описание. Прозрачная сиропообразная жидкость красно-бурого цвета с запахом йода. Плотность 1,235-1,260 (определяется пикнометром). Содержание йода 0,95-1,05 %, калий йодида 1,9-2,1 %.

Приготовление. Получение концентрированного раствора калия йодида и йода в воде при длительном перемешивании. Затем при перемешивании добавляют глицерин с плотностью 1,240. Процеживают через двойной слой марли.

Применение. Наружно как противовоспалительное средство для смазывания слизистой оболочки горла и рта.

5.5. Контроль конечного уровня усвоения темы.

Материалы для самоконтроля уровня освоения темы.

Тестовые задания:

1. Ректификация спирта проводится с целью:

1) удаление постороннего запаха

- 2) укрепление концентрации
- 3) обесцвечивание
- 4) удаление метанола
- 5) удаление сивушных масел
- 6) удаление воды

2. Факторы, обеспечивающие точность определения концентрации спирта:

- 1) объем спирто-водной смеси
- 2) наличие пузырьков воздуха
- 3) продолжительность определения
- 4) температура смеси
- 5) чистота спиртомера
- 6) покой
- 7) непрерывное перемешивание

3. Флегма при ректификации спирта используется:

- 1) в качестве полуфабриката
- 2) в качестве исходного сырья
- 3) является готовым сырьем
- 4) для конденсации малолетучего компонента
- 5) для укрепления паров спирта.

Задания

Вариант 1.

А. Определите концентрацию этилового спирта в % по объему и по массе, если его плотность равна 0,9302.

Б. Сколько литров 96% этилового спирта потребуется для приготовления 100 кг 20% этилового спирта? Сколько кг безводного спирта будет содержаться в полученном объеме?

В. Необходимо получить 100 л 40% этилового спирта. Сколько литров 95% и 20% этилового спирта для этого потребуется?

Вариант 2.

А. Определите плотность и концентрацию по массе 95,52% этилового спирта.

Б. Имеется 50 кг 96,74% этилового спирта. Сколько литров 40% этилового спирта можно из него получить? Сколько кг безводного спирта будет содержаться в полученном объеме?

В. Необходимо получить 200 л 50% этилового спирта. Сколько литров 96% и 30% этилового спирта для этого потребуется?

Вариант 3.

А. Определите плотность и концентрацию по массе 95,97% этилового спирта.

Б. Сколько литров 96,02% этилового спирта потребуется для приготовления 150 кг 35,02% этилового спирта? Сколько кг безводного спирта будет содержаться в полученном объеме?

В. Имеется этиловый спирт с концентрацией 40% и 96%. Сколько необходимо взять того и другого, чтобы получить 100 л 70% этилового спирта?

Вариант 4.

А. Определите концентрацию этилового спирта в % по объему и по массе, если его плотность равна 0,8354.

Б. Сколько литров 96,07% этилового спирта потребуется для приготовления 100 кг 70,05% этилового спирта? Сколько кг безводного спирта будет содержаться в полученном объеме?

В. Необходимо получить 200 л 50% этилового спирта. Сколько литров 96% и 45% этилового спирта для этого потребуется?

Вариант 5.

А. Определите плотность и концентрацию по массе 95,98% этилового спирта.

Б. Сколько литров 95,77% этилового спирта потребуется для приготовления 120 кг 50% этилового спирта? Сколько безводного спирта будет содержаться в полученном объеме?

В. Имеется этиловый спирт с концентрацией 30% и 90%. Сколько необходимо взять того и другого, чтобы получить 200 л 60% этилового спирта?

Концентрация этилового спирта по объему, %	Плотность, г/см³
96,74	0,80440
96,05	0,80480
96,00	0,80748
70,05	0,82926
70,00	0,88540
60,00	0,85510
50,00	0,90916
35,02	0,93019
	0,95560

Студенты под руководством преподавателя обсуждают результаты проведенной практической работы, разбирают ошибки и неточности в теоретических ответах, делают заключение.

Обобщаются теоретические вопросы занятия и полученные практические навыки.

5.6. Задание на дом: преподаватель объявляет тему следующего занятия и раздает студентам методические указания с домашним заданием.

Место проведения самоподготовки:

Читальный зал (Библиотека БГМУ), учебная комната для подготовки студентов (Затон, корп.11, кафедра фармацевтической технологии, аудитория №9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. ГФ XII издания, М., «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2007 г.
2. ГФ XI, выпуск 1,2 репринтное издание - М.: «Медицина»,1987.
3. Чуешов В.И. Зайцев А.И.. Промышленная технология лекарств в 2-х томах.
4. Харьков издательство НФАУ МТК-Книга -2002г.
5. Государственный комитет стандартов Совета Министров СССР. Таблицы для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах М.,1972г.
6. ГФ X, М. «Медицина», 1968г.

Дополнительная:

1. И.А.Муравьев. Технология лекарств,1980,т.1,стр.138-142.
2. А.П. Рухлядева, З.А. Листова «Справочное пособие для химиков-лаборантов ликеро-водочных заводов» М.,1977г.
3. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм /под ред. чл-корр. АМН СССР, профессора А.И. Тенцовой, Москва, «Медицина», 1986г.
4. Федеральный закон № 171-ФЗ от 22.11.95г. «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции» (в ред. Федер. законов от 23.07.2008 № 160-ФЗ, от 23.07.2008 № 160-ФЗ, от 30.12.2008 № 313-ФЗ).
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007г № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».
6. Приказ МЗ СССР № 245 от 30.08.91г. «О нормативах потребления этилового спирта для учреждений здравоохранения, образования и социального обеспечения».
7. Постановление Правительства РФ от 27.08.99г. № 967 «О производстве и обороте спиртосодержащих лекарственных средств и парфюмерно-косметической продукции (средств)».

8. Приказ МЗ РФ № 377 от 13.11.96г. «Об утверждении организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».
9. Приказ МЗ РФ № 318 от 05.11.97г. «Об утверждении Инструкции о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами».
10. Приказ МЗ РФ № 284 от 20.07.01г. «Об утверждении норм естественной убыли лекарственных средств и ИМН в аптечных организациях независимо от организационно-правовой формы и формы собственности».
11. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 12.12.2006 г. N 463 «Об утверждении норм естественной убыли этилового спирта при хранении».
12. Приказ Росздравнадзора РФ от 07.09.06г. № 2005-Пр/06 «Об организации работы по обращению спиртосодержащих лекарственных средств».
13. Приказы МЗ СССР: №55 от 9 января 1987г., «О порядке отпуска и учета этилового спирта и спиртосодержащих лекарственных средств» №02-54-12 от 18.05.89 БППО «Фармация».
14. ГФ- Х1, выпуск 1, М., «Медицина», 19987г.
15. Ф.И.Новиков, А.Л.Денисова «Сборник задач по курсу технологии галеновых препаратов и лекарственных форм заводского приготовления» М.,1965г.

**СООТНОШЕНИЕ
МЕЖДУ ПЛОТНОСТЬЮ ВОДНО-СПИРТОВОГО РАСТВОРА
И СОДЕРЖАНИЕМ БЕЗВОДНОГО СПИРТА В РАСТВОРЕ**

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,99823	0, 00	0,00	0, 00	0, 00	0,9908	4,14	5,20	4, 10	5,25
80	12	16	13	16	6	26	35	22	41
0,9978	23	29	23	29	4	38	50	34	56
6	34	43	34	43	2	50	65	46	71
4	44	56	44	56	0	62	80	58	87
2	55	70	55	70	0,9898	75	95	70	6, 02
0	66	83	66	83	6	87	6,10	81	17
0,9968	77	97	77	97	4	99	26	94	34
6	87	1,10	87	1,10	2	5,11	41	5, 06	49
4	98	24	98	24	0	24	57	19	65
2	1, 09	38	1,09	38	0,9888	37	73	31	81
0	20	51	19	51	6	49	88	43	97
0,9958	31	65	32	66	4	62	7,04	56	7,13
6	42	79	41	80	2	75	20	68	29
4	52	92	52	93	0	87	36	81	46
2	63	2,06	63	2, 07	0,9878	6, 00	52	94	62
0	74	20	74	21	6	13	67	6, 05	77
0,9948	85	34	85	35	4	26	83	18	94
6	96	48	96	50	2	39	99	31	8,10
4	2, 07	62	2, 07	64	0	52	8,15	43	27
2	19	76	18	78	0,9868	65	32	57	44
0	29	90	29	92	6	78	48	69	61
0,9938	41	3, 04	40	3,06	4	92	64	82	77
6	52	18	51	20	2	7, 05	80	95	93
4	63	32	62	34	0	18	97	7, 08	9,11
2	75	46	73	48	0,9858	32	9,13	21	27
0	86	60	84	63	6	45	30	34	45
0,9928	97	74	95	77	4	58	47	47	62
6	3, 09	89	3,07	92	2	72	63	60	78
4	20	4, 03	18	4,06	0	85	80	73	96
2	32	17	29	20	0,9848	99	97	87	10,13
0	44	32	41	36	6	8,12	10,13	8, 00	30
0,9918	55	46	52	50	4	26	30	13	47
6	67	61	64	65	2	39	47	26	65
4	78	75	75	80	0	53	63	39	82
2	90	90	87	95	0,9838	67	80	52	99
0	4, 02	5, 05	99	5,10	6	80	97	66	11,17
0,9834	8, 94	11, 14	8,79	11, 34	0,9748	15,27	18,86	14, 89	19,37
2	9, 08	31	93	52	6	43	19,05	15, 04	57
0	22	48	9, 06	70	4	58	24	19	77
0,9828	35	65	19	87	2	74	43	34	97
6	49	82	33	12, 04	0	90	62	49	20,16
4	63	99	46	22	0,9738	16, 05	81	64	36
2	77	12,16	60	40	6	21	20, 00	79	56
0	91	34	74	58	4	37	19	94	76
0,9818	10,05	51	87	75	2	52	37	16, 08	95
6	19	68	10, 01	93	0	68	56	23	21,15
4	34	85	14	13,11	0,9728	84	75	38	35

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Миллилит- ров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объ- ему		
0	48	13, 03	28	29	6	99	93	52	54
0,9808	62	20	42	47	4	17,15	21,12	67	74
6	76	38	56	66	2	30	31	82	94
4	91	55	69	83	0	45	49	96	22, 13
2	11, 05	73	84	14, 02	0,9718	61	68	17,11	33
0	20	90	97	20	6	76	86	25	52
0,9798	34	14, 08	11,11	38	4	92	22,05	40	72
6	49	26	25	57	2	18, 07	23	55	91
4	64	44	40	76	0	22	41	69	23,10
2	78	62	54	94	0,9708	37	60	84	31
0	93	79	67	15,12	6	52	78	98	50
0,9788	12, 07	97	82	31	4	67	96	18,12	69
6	22	15,15	96	50	2	83	23,14	26	88
4	37	34	12,11	69	0	98	32	41	24,07
2	52	52	25	88	0,9698	19,13	50	55	26
0	67	70	39	16, 07	6	28	68	69	45
0,9778	81	88	53	26	4	43	86	83	64
6	96	16,06	68	44	2	58	24, 04	97	83
4	13,11	25	83	64	0	73	22	19,12	25, 02
2	27	43	97	83	0,9688	88	40	26	21
0	42	61	13,11	17, 01	6	20, 03	57	39	40
0,9768	57	80	26	21	4	18	75	53	59
6	72	98	40	40	2	33	93	68	77
4	87	17, 17	55	60	0	47	25,11	82	96
2	14, 02	35	69	79	0,9678	62	28	95	26,15
0	18	54	84	99	6	77	46	20, 09	34
0,9758	33	73	99	18,19	4	92	64	24	53
6	49	91	14,14	38	2	21, 07	81	37	72
4	64	18,10	29	58	0	21	99	51	91
2	80	29	44	78	0,9668	36	26,16	65	27, 09
0	96	48	59	97	6	50	34	79	28
0,9662	15,11	67	74	19,17	4	65	51	92	47
6	21, 80	26, 68	21,06	27, 65	0,9580	27,43	33,29	26,27	34,79
4	94	85	19	83	0,9578	55	44	39	95
2	22, 09	27, 03	33	28, 02	6	68	59	51	35,11
0	23	20	47	20	4	81	73	62	26
0,9658	37	37	60	38	2	94	88	74	43
6	52	54	74	56	0	28,06	34, 03	86	59
4	66	71	87	75	0,9568	19	17	97	75
2	81	88	22, 00	93	6	31	31	27,08	90
0	95	28, 05	14	29,12	4	43	45	19	36, 06
0,9648	23, 09	22	27	29	2	56	60	31	22
6	23	38	40	47	0	68	74	42	37
4	38	55	53	65	0,9558	80	88	53	53
2	52	72	67	83	6	93	35,02	64	68
0	66	88	79	30,00	4	29,05	16	75	84
0,9638	80	29, 05	93	18	2	17	30	86	99
6	94	21	23,05	36	0	29	44	97	37,15
4	24, 08	38	19	54	0,9548	41	58	28, 07	30
2	22	54	32	71	6	53	72	19	46
0	36	71	45	90	4	65	85	30	51
0,9628	50	87	58	31, 07	2	77	99	41	76
6	64	30, 03	70	24	0	89	36,13	52	92
4	78	19	83	42	0,9538	30,01	26	62	38, 06
2	92	35	95	60	6	13	40	73	21
0	25, 05	52	24,09	78	4	25	53	83	36
0,9618	19	68	21	95	2	36	67	94	51
6	32	84	34	32,12	0	48	80	29, 05	66

Продолжение прил. 1

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Миллилит- ров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
2	32	84	34	32,12	0	48	80	29,05	66
0	46	31,00	47	30	0,9528	60	94	16	81
0,9608	59	16	59	48	6	72	37,07	26	96
6	73	31	71	63	4	84	20	36	39,10
4	86	47	84	81	2	95	34	47	25
2	26,00	63	96	98	0	31,07	47	57	40
0	13	78	25,08	33,14	0,9518	18	60	68	55
0,9598	26	94	21	31	6	30	73	78	69
6	39	32,09	33	48	4	41	86	88	84
4	52	24	45	64	2	53	99	98	98
2	65	39	56	81	0	64	38,12	30,09	40,12
0	78	54	68	96	0,9508	76	25	19	27
0,9588	92	69	80	34,13	6	87	38	29	42
6	27,04	84	92	29	4	99	51	39	56
4	17	99	26,04	46	2	32,10	64	50	70
2	30	33,14	16	62	0	21	77	60	85
0,9498	32,33	38,90	30,70	41,00	0,9412	36,96	44,08	34,79	46,88
6	44	39,03	81	14	0	37,07	19	88	47,01
4	55	15	90	28	0,9408	17	30	96	14
2	66	28	31,00	42	6	27	42	35,06	27
0	78	40	10	56	4	37	53	15	41
0,9488	89	53	20	71	2	47	64	23	53
6	33,00	66	30	86	0	58	75	32	66
4	11	78	40	99	0,9398	68	86	41	79
2	22	91	50	42,14	6	78	98	50	93
0	33	40,04	60	28	4	88	45,09	59	48,06
0,9478	44	16	70	42	2	98	20	68	18
6	55	28	79	56	0	38,09	31	76	31
4	66	41	89	70	0,9388	19	42	85	43
2	77	53	99	84	6	29	53	94	56
0	88	65	32,08	98	4	39	64	36,02	69
0,9468	99	78	18	43,12	2	49	75	11	82
6	34,10	90	28	26	0	59	86	20	95
4	21	41,02	38	39	0,9378	69	97	28	49,07
2	32	15	48	54	6	79	46,08	37	20
0	43	27	57	68	4	89	19	46	33
0,9458	54	39	67	81	2	99	30	54	46
6	65	51	76	95	0	39,09	41	63	58
4	76	63	86	44,08	0,9368	19	52	72	71
2	86	75	95	22	6	29	63	80	84
0	97	87	33,05	35	4	39	73	88	96
0,9448	35,08	99	14	49	2	49	84	97	50,08
6	19	42,11	24	63	0	59	95	37,06	21
4	29	23	33	76	0,9358	69	47,06	14	34
2	40	35	43	90	6	79	17	23	47
0	50	46	51	45,03	4	89	27	31	59
0,9438	61	58	61	17	2	99	38	40	72
6	71	70	70	30	0	40,09	49	48	85
4	82	82	80	44	0,9348	19	59	56	97
2	93	94	89	58	6	29	70	65	51,10
0	36,03	43,05	98	71	4	38	81	73	22
0,9428	13	17	34,07	84	2	48	92	82	35
6	24	28	16	97	0	58	48,02	90	47
4	34	39	25	46,10	0,9338	68	13	99	60

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Миллилит- ров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
2	45	51	34	23	6	78	23	38,07	72
0	55	62	43	36	4	88	33	15	84
0,9418	65	74	52	49	2	98	44	23	97
6	76	85	61	62	0	41,07	54	31	52,09
4	86	97	70	75	0,9328	17	65	40	22
0,9326	41,27	48,75	38,48	52,34	0,9240	45,35	53,09	41,90	57,52
4	36	86	56	46	0,9238	44	18	97	63
2	46	96	64	58	6	53	28	42,05	75
0	56	49,07	73	71	4	63	38	13	88
0,9318	65	17	81	83	2	72	48	21	58,00
6	75	27	89	95	0	81	57	28	11
4	85	38	97	53,08	0,9228	91	67	36	23
2	94	48	39,05	20	6	46,00	77	44	35
0	42,04	58	13	32	4	09	86	51	46
0,9308	13	69	22	45	2	18	96	59	58
6	23	79	30	56	0	28	54,06	67	70
4	33	89	38	68	0,9218	37	15	74	81
2	42	99	46	80	6	46	25	82	93
0	52	50,10	54	93	4	55	34	89	59,05
0,9298	61	20	62	54,05	2	65	44	97	17
6	71	30	70	17	0	74	54	43,05	29
4	80	40	78	29	0,9208	83	63	12	40
2	90	50	86	41	6	92	73	20	52
0	43,00	60	94	53	4	47,01	82	27	63
0,9288	09	71	40,02	66	2	10	92	35	75
6	18	81	10	78	0	20	55,01	42	86
4	28	91	18	90	0,9198	29	11	50	98
2	37	51,01	26	55,02	6	38	20	57	60,10
0	47	11	34	14	4	47	30	65	22
0,9278	56	21	42	26	2	56	39	72	33
6	66	31	50	38	0	65	48	79	44
4	75	41	58	50	0,9188	74	58	87	56
2	85	51	66	62	6	83	67	94	67
0	94	61	73	74	4	93	77	44,02	79
0,9268	44,04	71	81	86	2	48,02	86	09	91
6	13	81	89	98	0	11	95	16	61,02
4	23	91	97	56,10	0,9178	20	56,05	24	14
2	32	52,00	41,04	21	6	29	14	31	25
0	41	10	12	33	4	38	23	38	37
0,9258	51	20	20	45	2	47	33	46	49
6	60	30	28	57	0	56	42	53	60
4	70	40	36	69	0,9168	65	51	60	71
2	79	50	44	81	6	75	61	68	83
0	88	60	52	93	4	84	70	75	95
0,9248	98	69	59	57,04	2	93	79	82	62,06
6	45,07	79	67	16	0	49,02	89	90	18
4	16	89	74	28	0,9158	11	98	97	29
2	26	99	82	40	6	20	57,07	45,04	40
0,9154	49,29	57,17	45,12	62,53	0,9068	53,14	61,05	48,18	67,41
2	38	26	19	64	6	22	14	26	52
0	47	35	26	76	4	31	22	32	62
0,9148	56	44	34	87	2	40	31	39	73
6	65	53	41	98	0	49	40	46	85
4	74	62	48	63,09	0,9058	58	49	53	97
2	83	72	56	21	6	67	57	60	68,07
0	92	81	63	32	4	75	66	67	19

Продолжение прил. 1

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9138	50, 01	90	70	44	2	84	75	74	30
6	10	99	77	55	0	93	84	81	41
4	19	58, 08	84	66	0,9048	54, 02	92	87	52
2	28	17	91	77	6	11	62, 01	94	63
0	37	26	98	89	4	19	10	49, 01	75
0,9128	46	35	46, 05	64, 00	2	28	19	08	87
6	55	44	12	11	0	37	27	15	96
4	64	54	20	23	0,9038	46	36	22	69,08
2	73	63	27	35	6	54	45	29	19
0	82	72	35	46	4	63	53	35	30
0,9118	91	81	42	57	2	72	62	42	42
6	51, 00	90	49	68	0	81	71	50	53
4	09	99	56	80	0,9028	89	79	56	63
2	18	59, 08	63	91	6	98	88	63	74
0	27	17	70	65, 02	4	55, 07	97	70	86
0,9108	36	26	77	14	2	16	63, 05	76	97
6	45	35	84	25	0	25	14	83	70, 08
4	54	44	91	36	0,9018	33	22	90	19
2	63	53	99	48	6	42	31	97	30
0	71	62	47,06	59	4	51	40	50, 04	42
0,9098	80	71	13	70	2	60	48	10	52
6	89	80	20	82	0	68	57	17	64
4	98	89	27	93	0,9008	77	65	24	75
2	52, 07	98	34	66,05	6	86	74	31	86
0	16	60, 07	41	16	4	95	82	37	97
0,9088	25	16	48	27	2	56, 03	91	44	71, 08
6	34	25	55	39	0	12	64, 00	51	20
4	43	34	62	50	0,8998	21	08	58	30
2	52	43	70	61	6	30	17	65	42
0	60	52	77	72	4	38	25	71	53
0,9078	69	60	83	83	2	47	34	78	64
6	78	69	90	95	0	56	42	84	75
4	87	78	97	67, 06	0,8988	65	51	92	86
2	96	87	48,04	17	6	73	59	99	97
0	53, 05	96	11	29	4	82	68	51, 05	72, 08
0,8982	56, 91	64, 76	51,11	72,19	0,8986	60, 64	68,35	53, 95	76, 93
0	57,00	85	18	30	4	72	43	54, 01	77, 04
0,8978	08	93	25	41	2	81	51	07	14
6	17	65, 02	32	53	0	90	59	14	25
4	26	10	38	63	0,8888	98	67	20	36
2	34	18	44	73	6	61, 07	75	26	47
0	43	27	52	85	4	15	83	33	57
0,8968	52	35	58	96	2	24	91	39	68
6	60	43	64	73, 06	0	33	69, 00	46	80
4	69	52	71	18	0,8878	41	08	52	91
2	78	61	78	30	6	50	16	59	78, 02
0	87	69	85	41	4	58	24	65	12
0,8958	95	77	91	51	2	67	32	71	23
6	58, 04	86	99	63	0	76	40	78	34
4	13	94	52, 05	73	0,8868	84	48	84	45
2	21	66,02	11	84	6	93	56	90	56
0	30	11	18	95	4	62, 01	64	96	66
0,8948	39	19	24	74, 06	2	10	72	55, 03	77
6	47	27	30	17	0	18	80	09	88
4	56	36	38	29	0,8858	27	88	15	99

Продолжение прил. 1

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
2	65	44	44	39	6	36	96	22	79, 10
0	74	53	51	51	4	44	70, 05	29	21
0,8938	82	61	57	61	2	53	12	34	31
6	91	69	64	72	0	61	20	41	42
4	59, 00	77	70	83	0,8848	70	28	47	53
2	08	86	77	95	6	79	36	53	64
0	17	94	83	75, 05	4	87	45	60	75
0,8928	26	67, 02	90	16	2	96	53	67	86
6	34	11	97	27	0	63,04	61	73	97
4	43	19	53, 03	39	0,8838	13	69	79	80, 08
2	52	27	09	49	6	21	77	86	19
0	60	36	17	61	4	30	85	92	30
0,8918	69	44	23	72	2	39	93	98	40
6	77	52	29	83	0	47	71, 01	56, 05	51
4	86	61	36	94	0,8828	56	09	11	62
2	95	69	43	76, 05	6	64	17	17	73
0	60, 03	77	49	15	4	73	25	24	84
0,8908	12	85	55	26	2	82	33	30	95
6	21	94	62	38	0	90	41	36	81,06
4	29	68, 02	69	49	0,8818	99	49	42	17
2	38	10	75	59	6	64, 07	57	49	28
0	47	18	81	70	4	16	65	55	39
0,8898	55	26	88	81	2	24	72	61	49
0,8810	64, 33	71, 80	56, 67	81, 60	0,8724	67, 98	75,14	59,31	86,24
0,8808	41	88	73	70	2	68,07	22	37	35
6	50	96	80	81	0	15	29	42	45
4	59	72, 04	86	93	0,8718	24	37	49	56
2	67	12	92	82, 04	6	32	45	55	67
0	76	20	99	15	4	41	52	61	77
0,8798	84	28	57, 05	25	2	49	60	67	89
6	93	36	11	36	0	58	68	73	87, 00
4	65, 01	44	17	47	0,8708	66	75	79	10
2	10	51	23	57	6	75	83	85	21
0	18	59	29	68	4	83	90	91	31
0,8788	27	67	36	79	2	92	98	97	42
6	35	75	42	90	0	69,00	76, 06	60, 03	53
4	44	83	48	83,01	0,8698	08	13	09	63
2	52	91	55	12	6	17	21	15	74
0	61	98	60	22	4	25	28	21	85
0,8778	69	73,06	66	33	2	34	36	27	96
6	78	14	73	45	0	42	43	32	88,06
4	86	22	79	56	0,8688	51	51	39	17
2	95	29	85	66	6	59	58	44	27
0	66, 03	37	91	77	4	68	66	51	38
0,8768	12	45	97	87	2	76	74	57	50
6	20	53	58,03	98	0	84	81	62	60
4	29	60	09	84, 08	0,8678	93	89	69	71
2	37	68	15	19	6	70, 01	96	74	81
0	46	76	22	30	4	10	77, 04	81	93
0,8758	54	84	28	42	2	18	11	86	89, 02
6	63	91	33	51	0	26	19	92	14
4	71	99	40	63	0,8668	35	26	98	24
2	80	74, 07	46	74	6	43	33	61, 03	34
0	88	15	52	85	4	52	41	10	46
0,8748	97	22	58	95	2	60	48	15	56

Продолжение прил. 1

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
6	67, 05	30	64	85, 06	0	68	56	22	67
4	14	37	70	16	0,8658	77	63	27	77
2	22	45	76	27	6	85	70	33	88
0	31	53	82	38	4	94	78	39	99
0,8738	39	61	89	49	2	71, 02	85	44	90, 09
6	47	68	94	59	0	10	93	51	21
4	56	76	59, 01	70	0,8648	19	78, 00	56	31
2	64	84	07	81	6	27	07	62	41
0	73	91	12	91	4	36	15	68	53
0,8728	81	99	19	86, 03	2	44	22	74	63
6	90	75, 06	24	12	0	52	29	79	73
0,8638	71, 61	78,37	61, 86	90, 84	0,8552	75,19	81, 47	64, 30	95, 38
6	69	44	91	95	0	27	54	36	49
4	77	51	97	91,05	0,8548	35	61	41	59
2	86	59	62, 03	16	6	44	68	47	70
0	94	66	08	26	4	52	75	52	80
0,8628	72, 03	73	14	36	2	60	82	58	90
6	11	81	20	47	0	69	89	63	96,01
4	19	88	26	57	0,8538	77	96	68	11
2	28	95	31	68	6	85	82, 03	74	21
0	37	79, 03	38	79	4	93	10	8°	32
0,8618	44	10	43	90	2	76, 01	17	85	43
6	53	17	49	92,00	0	10	24	91	53
4	61	24	54	10	0,8528	18	31	96	63
2	69	32	60	22	6	26	38	65,02	74
0	78	39	66	32	4	35	45	08	85
0,8608	86	46	72	42	2	43	52	13	95
6	95	53	77	52	0	51	59	19	97, 06
4	73, 03	61	83	64	0,8518	59	66	24	16
2	11	68	89	74	6	67	73	30	27
0	20	75	94	84	4	76	80	35	38
0,8598	28	83	63,01	96	2	84	87	41	48
6	36	90	06	93,06	0	92	94	46	59
4	45	97	12	16	0,8508	77,00	83, 01	52	69
2	53	80, 04	17	27	6	09	08	57	80
0	61	11	23	37	4	17	14	62	89
0,8588	70	19	29	49	2	25	21	68	99
6	78	26	35	59	0	33	28	73	98,10
4	86	33	40	70	0,8498	42	35	79	20
2	95	40	46	80	6	50	42	84	31
0	74, 03	47	51	90	4	58	49	90	42
0,8578	11	54	57	94, 01	2	66	56	95	53
6	20	62	63	13	0	74	63	66, 01	63
4	28	69	69	23	0,8488	83	69	05	73
2	36	76	74	33	6	91	76	11	83
0	44	83	80	43	4	99	83	16	93
0,8568	53	90	85	54	2	78,07	90	22	99,04
6	61	97	91	64	0	16	97	28	15
4	69	81, 05	97	76	0,8478	24	84, 04	33	25
2	78	12	64, 03	87	6	32	10	38	34
0	86	19	08	97	4	40	17	43	45
0,8558	94	26	14	95, 07	2	48	24	49	56
6	75, 02	33	19	17	0	56	31	54	67
4	11	40	25	28	0,8468	64	38	60	78
0,8466	78,73	84, 44	66, 65	99, 87	0,8380	82,20	87,28	68, 89	104,29
4	81	51	70	98	0,8378	28	34	93	38

Продолжение прил. 1

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
2	89	58	76	100,08	6	36	41	99	49
0	97	65	81	19	4	44	47	69,04	59
0,8458	79,05	71	86	28	2	52	53	08	68
6	13	78	91	39	0	60	60	14	79
4	22	85	97	50	0,8368	68	66	19	89
2	30	91	67, 02	60	6	76	72	23	98
0	38	98	07	70	4	84	79	29	105,09
0,8448	46	85, 05	13	80	2	92	85	34	19
6	54	12	18	91	0	83, 00	92	39	30
4	62	18	23	101,01	0,8358	08	98	44	40
2	70	25	29	12	6	16	88, 04	49	49
0	78	32	34	23	4	24	11	54	61
0,8438	87	38	39	32	2	32	17	59	70
6	95	45	44	42	0	40	23	64	80
4	80,03	51	49	52	0,8348	48	29	68	89
2	11	58	55	63	6	56	36	74	106,01
0	19	65	60	74	4	64	42	79	10
0,8428	27	71	65	83	2	72	48	83	20
6	35	78	70	94	0	80	54	88	30
4	43	85	76	102,04	0,8338	88	61	94	42
2	51	91	81	14	6	96	67	98	51
0	60	98	86	25	4	84, 04	73	70, 03	61
0,8418	68	86, 05	92	36	2	11	79	08	70
6	76	11	96	45	0	19	86	13	82
4	84	18	68, 02	56	0,8328	27	92	18	91
2	92	24	07	65	6	35	98	23	107,01
0	81, 00	31	12	76	4	43	89,04	28	10
0,8408	08	37	17	85	2	51	10	32	20
6	16	44	22	96	0	59	16	37	30
4	24	50	27	103,06	0,8318	67	23	43	42
2	32	57	33	17	6	74	29	47	52
0	40	63	37	26	4	82	35	52	61
0,8398	48	70	43	37	2	90	41	57	71
6	56	76	48	47	0	98	47	62	80
4	64	83	53	58	0,8308	85, 06	53	66	91
2	72	89	58	67	6	14	59	71	108,00
0	80	96	63	78	4	21	65	76	10
0,8388	88	87, 02	68	87	2	29	71	81	20
6	96	09	74	98	0	37	77	85	29
4	82, 04	15	78	104,08	0,8298	45	83	90	39
2	12	21	83	18	6	53	90	96	51
0,8294	85, 61	89, 96	71,00	108,61	0,8208	88, 92	92, 47	72, 98	112,81
2	68	90, 02	05	70	6	89, 00	53	73, 03	91
0	76	08	10	81	4	08	58	07	113,00
0,8288	84	14	14	90	2	15	64	12	10
6	92	20	19	109,00	0	23	70	17	20
4	86, 00	26	24	10	0,8198	30	75	20	29
2	07	32	29	20	6	38	81	25	39
0	15	38	33	30	4	45	87	30	49
0,8278	23	43	37	38	2	53	92	34	58
6	31	49	42	48	0	60	98	39	68
4	38	55	47	58	0,8188	68	93, 04	43	78
2	46	61	52	68	6	75	09	47	86
0	54	67	56	78	4	83	14	51	95
0,8268	62	73	61	88	2	91	20	56	114,06
6	69	79	66	98	0	98	25	60	15

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	77	85	71	110,08	0,8178	90,06	31	65	25
2	85	91	75	18	6	13	36	69	33
0	93	97	80	28	4	21	42	73	44
0,8258	87,00	91,03	85	38	2	28	47	77	53
6	08	09	89	48	0	35	53	82	63
4	16	15	94	58	0,8168	43	58	86	72
2	24	20	98	66	6	50	63	90	80
0	31	26	72,03	76	4	58	69	95	91
0,8248	39	32	08	86	2	65	74	99	115,00
6	47	38	12	96	0	73	80	74,03	10
4	54	44	18	111,06	0,8158	80	85	07	19
2	62	50	23	16	6	88	91	12	30
0	70	55	27	25	4	95	96	16	38
0,8238	78	61	32	35	2	91,03	94,02	21	49
6	85	67	36	45	0	10	07	25	58
4	93	73	41	55	0,8148	17	12	29	67
2	88,01	79	45	65	6	25	17	33	76
0	08	85	50	75	4	32	23	37	86
0,8228	16	90	53	83	2	39	28	41	95
6	24	96	58	93	0	47	33	45	116,03
4	31	92,02	63	112,03	0,8138	54	38	49	12
2	39	08	68	14	6	61	43	53	21
0	47	13	72	22	4	69	49	58	32
0,8218	54	19	76	32	2	76	54	62	41
6	62	25	81	42	0	83	59	66	50
4	69	30	85	51	0,8128	91	64	70	59
2	77	36	90	61	6	98	70	74	70
0	85	42	94	71	4	92,05	75	78	78
0,8122	92,13	94,80	74,82	116,87	0,8036	95,21	96,94	76,51	120,80
0	20	85	86	96	4	28	99	55	89
0,8118	27	91	91	117,07	2	35	97,03	58	97
6	35	96	95	16	0	42	08	62	121,06
4	42	95,01	99	25	0,8028	49	12	65	14
2	49	06	75,03	34	6	56	17	69	23
0	56	11	07	43	4	63	22	74	33
0,8108	64	16	11	52	2	70	26	77	40
6	71	21	15	61	0	77	31	81	50
4	78	26	19	70	0,8018	84	35	85	58
2	85	31	22	80	6	91	40	88	67
0	93	36	26	89	4	98	44	92	75
0,8098	93,00	41	30	98	2	96,04	49	96	84
6	07	46	34	118,07	0	11	54	77,00	94
4	14	52	39	18	0,8008	18	58	03	122,01
2	22	57	43	27	6	25	63	07	11
0	29	62	47	36	4	32	67	10	19
0,8088	36	67	51	45	2	39	72	14	29
6	43	72	55	54	0	46	76	17	36
4	50	77	59	63	0,7998	52	81	21	46
2	58	82	63	73	6	59	86	25	55
0	65	87	67	82	4	66	90	28	63
0,8078	72	92	71	91	2	73	95	32	72
6	79	97	75	119,00	0	80	99	35	80
4	86	96,02	79	09	0,7988	87	98,04	38	90
2	94	07	83	18	6	93	08	41	98
0	94,01	12	86	27	4	97,00	12	44	123,06
0,8068	08	16	90	35	2	07	17	48	16

Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ ₂₀	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 град. С	Милли- литров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
6	15	21	94	44	0	14	21	53	24
4	22	26	98	53	0,7978	20	25	56	32
2	29	31	76, 02	63	6	27	29	59	40
0	36	36	05	72	4	34	34	63	50
0,8058	43	41	09	81	2	41	38	66	58
6	50	45	13	89	0	47	42	69	66
4	57	50	16	98	0,7968	54	47	73	76
2	65	55	20	120,08	6	61	51	76	84
0	72	60	24	17	4	67	55	79	92
0,8048	79	65	28	26	2	74	59	83	99
6	86	70	32	35	0	81	64	86	124,09
4	93	74	35	43	0,7958	88	68	90	17
2	95,00	79	39	52	6	94	72	93	25
0	07	84	43	61	4	98,01	77	97	35
0,8038	14	89	47	70	2	08	81	78,00	43
0,7950	98,14	98,85	78, 03	124,51	0,7918	99,19	99,50	78, 53	125,84
0,7948	21	89	06	59	6	26	54	56	92
6	27	94	09	69	4	32	58	60	126,01
4	34	98	12	77	2	38	62	63	09
2	41	99, 02	15	85	0	45	66	66	17
0	47	06	19	93	0,7908	51	70	69	25
0,7938	54	10	22	125,02	6	58	74	72	33
6	60	14	25	10	4	64	78	75	42
4	67	18	28	18	2	70	82	78	50
2	74	22	31	26	0	77	86	82	58
0	80	26	34	34	0,7898	83	89	84	64
0,7928	87	30	37	43	6	89	93	87	72
6	93	34	41	51	4	96	97	90	81
4	99, 00	38	44	59	0,78927	100,0	100,0	78, 93	126,87
2	06	42	47	67					
0	13	46	50	75					

Приложение 2

Содержание спирта и воды в 100 л водно-спиртовой смеси крепостью от 0 до 100 об.% при 20° и величина сжатия (в литрах), происходящего при смешении

Содержание в 100 л		Сжатие, л	Содержание в 100 л		Сжатие, л
спирт, л	вода, л	(контракция)	спирт, л	вода, л	(контракция)
0	100,000	0,000			
1	99,060	0,060	51	52,662	3,662
2	98,123	0,123	52	51,670	3,670
3	97,189	0,189	53	50,676	3,676
4	96,257	0,257	54	49,679	3,679
5	95,328	0,328	55	48,679	3,679
6	94,405	0,405	56	47,675	3,675
7	93,485	0,485	57	46,670	3,670
8	92,568	0,568	58	45,661	3,661
9	91,654	0,654	59	44,650	3,650
10	90,744	0,744	60	43,637	3,637
11	89,833	0,833	61	42,620	3,620
12	88,925	0,925	62	41,601	3,601
13	88,018	1,018	63	40,579	3,579
14	87,114	1,114	64	39,555	3,555
15	86,210	1,210	65	38,529	3,529
16	85,308	1,308	66	37,500	3,500
17	84,409	1,409	67	36,469	3,469
18	83,511	1,511	68	35,436	3,436
19	82,615	1,615	69	34,399	3,399
20	81,719	1,719	70	33,360	3,360
21	80,821	1,821	71	32,320	3,320
22	79,923	1,923	72	31,278	3,278

Содержание в 100 л		Сжатие, л	Содержание в 100 л		Сжатие, л
спирт, л	вода, л	(контракция)	спирт, л	вода, л	(контракция)
23	79,022	2,022	73	30,233	3,233
24	78,120	2,120	74	29,183	3,183
25	77,217	2,217	75	28,132	3,123
26	76,312	2,312	76	27,079	3,079
27	75,406	2,406	77	26,022	3,022
28	74,499	2,499	78	24,961	2,961
29	73,587	2,587	79	23,897	2,897
30	72,674	2,674	80	22,830	2,830
31	71,759	2,759	81	21,760	2,760
32	70,841	2,841	82	20,687	2,687
33	69,917	2,917	83	19,608	2,608
34	68,991	2,991	84	18,525	2,525
35	68,059	3,059	85	17,437	2,437
36	67,124	3,124	86	16,345	2,345
37	66,185	3,185	87	15,247	2,247
38	65,242	3,242	88	14,143	2,143
39	64,295	3,295	89	13,032	2,032
40	63,347	3,347	90	11,912	1,912
41	62,395	3,395	91	10,786	1,786
42	61,439	3,439	92	9,651	1,651
43	60,476	3,476	93	8,506	1,506
44	59,511	3,511	94	7,348	1,348
45	58,542	3,542	95	6,173	1,173
46	57,570	3,570	96	4,985	0,985
47	56,596	3,596	97	3,780	0,780
48	55,617	3,617	98	2,552	0,552
49	54,635	3,635	99	1,293	0,293
50	53,650	3,650	100	0,000	0,000

Шикова Юлия Витальевна
Лиходед Виталий Алексеевич
Браженко Александр Васильевич
Нова Зульфия Разитовна
Кильдияров Фанис Хамидулович
Петрова Виктория Витальевна

**Вопросы спиртометрии
в фармацевтической технологии**

Учебно-методическое пособие для студентов,
обучающихся по специальности 060301 - Фармация

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 10.12.2013 г.
Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,
представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 5,41.
Тираж 157 экз. Заказ № 22

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России